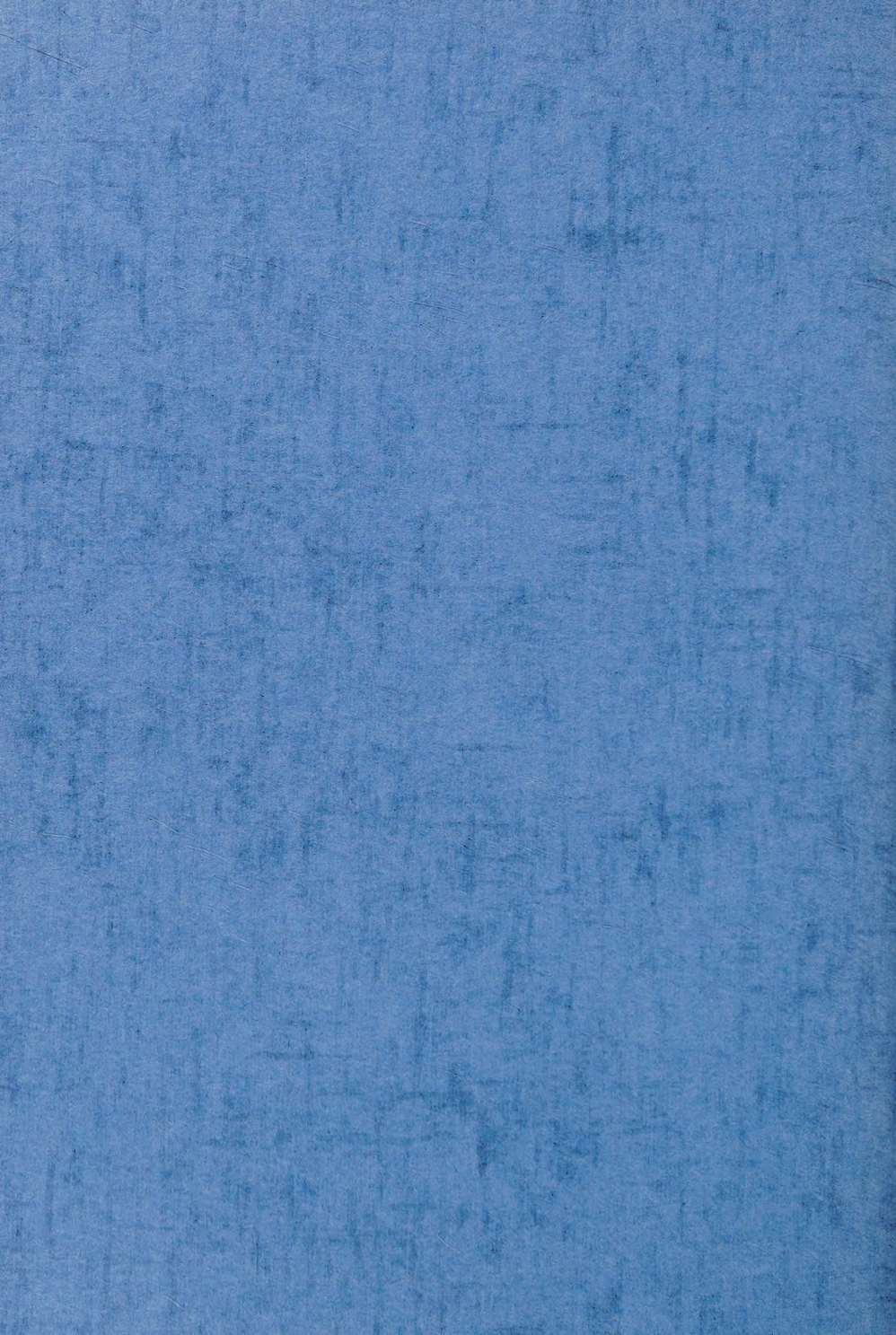


**PORÖSE KIESELSÄUREN
ALS TRÄGER VON ARZNEISTOFFEN
IHR SORPTIONS- UND DESORPTIONSVERHALTEN**

Max-Josef Biersack

1975





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0037

PORÖSE KIESELSÄUREN ALS TRÄGER VON ARZNEISTOFFEN
IHR SORPTIONS- UND DESORPTIONSVERHALTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Max-Josef Biersack
aus Wisselsdorf, Kreis Landau/Isar

München 1975



1. Berichterstatter: Professorin Dr. Elsa Ullmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. Hans-Peter Boehm

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1975

Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutisch-technologischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Meiner hochverehrten akademischen Lehrerin

Frau Professor Dr. Elsa ULLMANN,
unter deren Anleitung diese Arbeit entstand, danke ich herzlich für die unermüdliche Betreuung und vielfältige Förderung meiner Untersuchungen.

In besonderem Maße danke ich

Herrn Privatdozent Dr. Herbert RUPPRECHT,
der mit überaus wertvollen Anregungen und Diskussions-
hinweisen meine Untersuchungen intensiv gefördert hat.

Ferner bin ich Herrn Professor Dr. Klaus UNGER, Technische Hochschule Darmstadt, für sein lebhaftes Interesse an meinen Studien und für die großzügige Überlassung von Untersuchungsmustern zu besonderem Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINFÜHRUNG	1
B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN	3
I. Charakterisierung der porösen Kieselsäuren	3
1. Struktur	3
1.1 Teilchengröße	3
1.2 Spezifische Oberfläche	5
1.3 Porenvolumen	6
1.4 Porengrößenverteilung und mittlerer Porendurchmesser	6
2. Chemisches und physikalisch-chemisches Verhalten	7
2.1 Verhalten in Dispersionsmitteln	8
2.2 Thermische Stabilität	8
II. Einlagerung von Arzneistoffen in die Kiesel- gelmatrix	10
1. In wäßrigen Dispersionen	10
2. In organischen Dispersionsmitteln	17
2.1 Quantitativer Verlauf	18
2.2 Diskussion des Bindungsmechanismus	22
3. Zeitlicher Verlauf der Einlagerung	25
4. Temperaturabhängigkeit der Sorptionsgleich- gewichte	28
III. Arzneistoffliberation aus der Kieselgelmatrix	34
1. Desorptionsgleichgewichte	34
2. Kinetik der Liberation in Abhängigkeit von Strukturen der Reaktionspartner	35
2.1 Kieselgelmatrix	36
2.1.1 Porengrößenverteilung	36
2.1.2 Teilchengrößenverteilung	36
2.2 Freigabeverhalten nichtaggregierender Arzneistoffe	40
2.2.1 Abhängigkeit von der Wasserstoffionen- konzentration	40
2.2.2 Temperatureinfluß	42
2.3 Freigabeverhalten aggregierender Subst.	45
2.3.1 Kettenlängenabhängigkeit	45
2.3.2 Beeinflussung des Aggregationsvermögens	48

	Seite
IV. Spezielle Unterschiede im Sorptionsverhalten zwischen kugelförmigen und anisometrischen Kieselgelen	54
1. Gegenüberstellung der R- und A-Typen	54
2. Diskussion der Sorptionsunterschiede	59
2.1 Anisometrische Kieselgele	59
2.2 Kugelförmige Kieselgele	62
V. Einsatz von porösen Kieselsäuren zur Steuerung der Wirkstoff-Freigabe	68
1. Verzögerung	68
2. Beschleunigung	72
C. EXPERIMENTELLER TEIL	78
I. Normierung der Kieselsäuren	78
1. Teilchengröße	78
2. Spezifische Oberfläche	78
3. Bestimmungen zur Hohlraumstruktur	78
4. Ermittlung der Wasserstoffionenkonzentration	79
5. Modifizierung mit Vinyl-dichlorsilan	79
II. Bestimmung des Sorptionsverhaltens	80
1. Erstellung von Sorptionsisothermen	80
1.1 Ansätze	80
1.2 Methodik der Ansätze	81
1.3 Gleichgewichtseinstellung bei 0-75°C	82
1.4 Berechnung und graphische Darstellung der Sorptionsisothermen	82
2. Berechnung von Adsorptionswärmen	83
2.1 Bestimmung aus den Langmuir-Konstanten	83
2.2 Isostere Adsorptionswärme von Codein	83
3. Herstellung von Sorbaten	87
3.1 Einlagerung im Adsorptionsgleichgewicht	87
3.2 Beladung durch Entzug des Lösungsmittels	88
3.3 Spezielle Beladungsmethoden	88

III. Untersuchungen zur Arzneistoffliberation	89
1. Erstellung von Desorptionsisothermen	89
2. Erschöpfende Desorption eingelagerter Wirkstoffe	89
3. Kinetik der Arzneistoffliberation	91
3.1 Kontinuierliche Bestimmung in einem geschlossenen Reaktionssystem	91
3.2 Diskontinuierliche Bestimmung nach Filtration	94
3.3 Half Change-Test	96
4. Bestimmung der Aktivierungsenergie	96
IV. Quantitative Bestimmung der Arzneistoffe	97
1. UV-Spektrophotometrie	97
2. Zwei-Phasen-Titration	100
3. Konduktometrie	
V. Spektroskopische Untersuchungen von Arznei- stoffsorbat	101
1. UV-Spektroskopie	101
2. IR-Spektroskopie	102
D. ANHANG	103
E. ZUSAMMENFASSUNG	109
F. LITERATURVERZEICHNIS	112

A. EINFÜHRUNG

Orale Arzneimittel, welche die inkorporierten Wirkstoffe über einen bestimmten Zeitraum hinweg kontrolliert freisetzen sollen, werden in ihrer überwiegenden Zahl unter Heranziehung organischer Hilfsstoffe hergestellt (1,2). Häufig bilden dabei makromolekulare Substanzen mit recht unterschiedlichen Eigenschaften eine Matrix, aus welcher die Wirkstoffe während der Magen-Darm-Passage herauswandern. Die exakte Beschreibung der Arzneistoff-Freigabe aus diesen schwammartigen Gerüsten ist jedoch durch Zustandsänderungen, wie Quellung, sowie spezifische Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Hilfsstoffgerüst sehr erschwert (3,4).

Demgegenüber zeichnen sich Matrixsubstanzen vom Typ der porösen Kieselsäuren durch eine Reihe von Eigenschaften aus, die sie sowohl zur Herstellung von Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstoffabgabe als auch als Modelle zum Studium der Freisetzungsprozesse aussichtsreich erscheinen lassen. Ihr Reaktionsvermögen wird im wesentlichen durch das Verhalten von OH-Gruppen bestimmt, welche sich an inneren und äußeren Oberflächen des Porengerüsts befinden (5,6,7,8,9,10). Dagegen wird die Gerüststruktur mit definierten und bei der Herstellung scharf eingehaltenen Porendurchmessern (11,12) durch Änderung des pH-Werts, der Ionenstärke oder durch verschiedene Lösungsmittel ebenso wenig beeinflusst wie durch Temperaturerhöhung auf über 200°C (13). Außerdem lassen die günstigen Erfahrungen mit kolloidalen Kieselsäuren erwarten, daß es sich um physiologisch indifferente Substanzen handelt (14, 15,16).

Die vorliegenden Untersuchungen wurden im Hinblick auf die Verwendung der porösen Kieselsäuren zur Steuerung der Wirkstoff-Freigabe aus oralen Depot-Arzneiformen durchgeführt. Neben einer Steuerung der Wirkstoff-Abgabe im Sinn einer Verzögerung ist die Eignung der porösen Träger zur raschen Freisetzung schwer löslicher Wirkstoffe von besonderem Interesse.

Als Arzneistoffträger kommen hierfür Kieselsäuren verschiedener Herkunft mit unterschiedlicher Porenstruktur zum Einsatz.

Bei den Sorptiven handelt es sich um Arzneistoffmodelle mit neutralen, sauren und basischen Eigenschaften sowie um kationen- und anionenaktive Substanzen, deren Salze in wäßrigem Milieu zu Mizellen aggregieren.

Eine Zusammenstellung der in die Untersuchungen einbezogenen Arzneistoffe mit chemischer Strukturformel, Molekulargewicht und pK_s -Wert findet sich im Anhang (Tab.1 S.103).

B. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

I. Charakterisierung der porösen Kieselsäuren

1. Struktur

In Tab. 1 sind die in die Untersuchungen einbezogenen porösen Kieselsäuren (Kieselgele) mit ihren Strukturparametern zusammengestellt. Bei den Spherosilen^R (17) *) handelt es sich um runde, bei den A-Chargen**) um anisometrische Teilchen, welche durch Fällung aus Kieselgelsolen und anschließender Kalzination hergestellt werden (11,18). Die Versuchsmuster der R- und C-Reihe***) sind runde Teilchen, welche durch hydrolytische Polykondensation aus Polyäthoxisiloxan synthetisiert werden (11, 19,20). Die nicht poröse kolloidale Kieselsäure Aerosil****) wird zum Vergleich der Sorptionsergebnisse herangezogen.

Angeregt durch den erfolgreichen Einsatz poröser Kieselsäuren (Kieselgele) bei der chromatographischen Trennung von Stoffgemischen (12,17,21), bzw. als Trägermaterial für biologische Substanzen (22,23), soll überprüft werden, ob die Kieselgele in der Arzneiformung zur Steuerung der Arzneistoffliberation herangezogen werden können. In der Patentliteratur (24) findet sich ein Hinweis für eine empirische Verwendung bei der Herstellung von Dragees.

Die Kenntnis von Gesetzmäßigkeiten, welche ihren Einsatz absichert und eine Voraussage entsprechender Wechselwirkungen gestattet, ist dringend erforderlich.

1.1 Teilchengröße

Die Teilchengrößen aller in die Untersuchungen einbezogenen porösen Kieselgele bewegen sich oberhalb des kolloidalen Bereichs, durch welchen die kolloidalen Kieselsäuren gekennzeichnet sind.

Hersteller der untersuchten Kieselgele:

- *) Fa. SERVA, Heidelberg
- **) Fa. E.MERCK, Darmstadt
- ***) Prof. Dr.K. UNGER, Darmstadt
- ****) Fa. DEGUSSA, Hanau

Kieselsäure	Teilchengröße (ϕ in μm)	Spez. Oberfläche ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Porenvolumen ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)	Mittl. Poren- durchmesser ($\text{\AA}$)
Spherosil R " A " B " C	100-200 " "	200 160 95	0,5-1,0 (17) "	<100 100-200 200-400
Versuchsmuster A 30 A 60 A 100 A 150 R 38	63-125 " " " 100-200 200-315 315-400 400-500	600 500 300 150 550	$\sim 0,5$ (12) $\sim 0,75$ (") $\sim 1,0$ (") 0,57 (25)	30 60 100 200 38
R 45	100-200 200-315 315-400 400-500	400	0,61 (25)	45
R 68	100-200 200-315 315-400 400-500 100-160 " "	200 840 335 205	0,4 (25) " 0,9 (25) 1,14 (")	68 68 55 110
Aerosil 200 Aerosil 380	0,012 0,007	234 380	nicht porös nicht porös	

1
7
1

Tab. 1: Strukturparameter der porösen Kieselsäuren

Die Fraktionen liegen im Falle der Spherosile^R einheitlich zwischen 100 und 200 μm , im Fall der Versuchsmuster der A- und C-Reihen zwischen 63 und 125 bzw. 100 und 160 μm

Bei den Kieselgelen der R-Reihe stehen jeweils 4 verschiedene Teilchengrößenklassen von 100 bis 500 μm zur Verfügung. Mit diesen Typen wird der Einfluß der Korngröße auf das Desorptionsverhalten untersucht (s.S.36).

1.2 Spezifische Oberfläche

Zur Bestimmung der spezifischen Oberflächen wird die Adsorption von Stickstoff nach BET ausgewertet (s.S. 78). Die ermittelten spezifischen Oberflächen von 95 bis 840 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ sind als obere Grenze für die zur Sorption zur Verfügung stehenden inneren und äußeren Oberflächen der porösen Kieselgele anzusehen.*)

Die äußeren Oberflächen der Sorbentien werden geometrisch aus dem mittleren Teilchendurchmesser abgeschätzt.**) Sie liegen bei allen Produkten weit unter 1 $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ und somit unter 1% der nach BET gemessenen spezifischen Gesamtoberflächen (innere und äußere Oberfläche). Für die qualitative und quantitative Auswertung der Sorptions- und Desorptionsergebnisse bleiben sie daher unberücksichtigt.

Die spezifischen Oberflächenwerte sind Grundlage zur Berechnung des Platzbedarfs sorbierter Arzneistoffmoleküle. Dieser erlaubt Schlußfolgerungen über den Zugang der Arzneistoffe in das Porengerüst (s.S. 12).

*) Die an mikroporösen Kieselgelen (C 2, A 30, R 38) ermittelten spezifischen Oberflächen sind als Orientierungswerte zu betrachten, da an diesen Materialien die BET-Gleichung nicht mehr streng gültig ist.

**) $O = 3 \cdot \frac{e}{ds \cdot r}$

O = Äußere Oberfläche ($\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)
e = Masse (g)
ds = Scheinbare Dichte ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)
r = Radius (cm)

1.3 Porenvolumen*)

Die Porenvolumina, bestimmt durch Gasadsorption (26,27) bzw. Quecksilberpenetration (26,28,29), liegen zwischen 0,4 und 1,14 cm³.g⁻¹. Zur Deutung der Sorptionsbefunde in Abhängigkeit von der Porengröße haben wir vor allem den mittleren Porendurchmesser $\overline{dp}$ als Vergleichsparameter herangezogen.

1.4 Porengrößeverteilung und mittlerer Porendurchmesser

In Abb. 1 sind die Porenverteilungsfunktionen charakteristischer Kieselgele gegenübergestellt. Die Porengrößeverteilung erweist sich als relativ eng; Überlappungen sind bei der Deutung von Sorptionsbefunden allerdings zu berücksichtigen.

Aus der Porenverteilungsfunktion läßt sich der mittlere Porendurchmesser $\overline{dp}$ ablesen.***) Bei den Spherosilen^R variieren die mittleren Porendurchmesser zwischen < 100 und 400 Å, bei den A-Typen bewegen sie sich zwischen 30 und 200 Å und bei den Untersuchungsmustern der R- und C-Reihe liegen sie zwischen < 30 und 110 Å.

*) Neben dem Porenvolumen findet sich die Angabe der Porosität e (oft in Prozent = $e \cdot 100$):

$$e = 1 - \frac{ds}{dw}$$

ds = scheinbare Dichte = feste Substanz und Hohlräume (g.cm⁻³).
 dw = wahre Dichte = feste Substanz (g.cm⁻³)

**) Mit Hilfe einfacher Modellvorstellungen läßt sich der mittlere Porendurchmesser aus spezifischer Oberfläche und spezifischem Porenvolumen berechnen. Betrachtet man die Gesamtzahl der Poren als eine Zylinderpore, ergibt sich:

$$\overline{dp} (\text{Å}) = \frac{4 V_p (\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1})}{0 (\text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1})} \cdot 10^4 \quad (12)$$

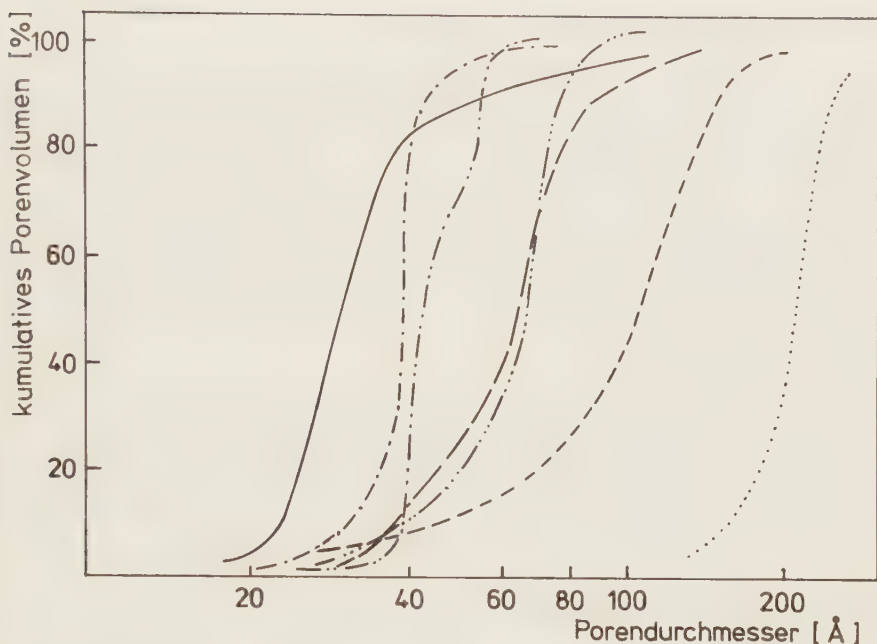


Abb. 1: Porengrößenverteilung poröser Kieselsäuren

Anisometrische
Versuchsmuster

Kugelförmige
Versuchsmuster

— A 30
— A 60
- - - A 100
..... A 150

- - - - - R 38
..... R 45
..... R 68

2. Chemisches und physikalisch-chemisches Verhalten

Das chemische und physikalisch-chemische Verhalten poröser Kieselsäuren gleicht dem anderer Kieselsäurepolymere. Sie reagieren wie schwache Säuren (5,30), wobei neben unpolaren Siloxanbrücken reaktionsfähige OH-Gruppen*) - die sog. Silanolgruppen - vorhanden sind, die zum Ionenaustausch und zur Wasserstoffbrückenbindung befähigt sind (31,97,98).

*) Man rechnet mit einer Dichte von 4-5 OH/100 Å². Das entspricht ungefähr 8 μmol/m² (32,33,34).

2.1 Verhalten in Dispersionsmitteln

Kieselsäurepolymere verhalten sich gegenüber fast allen Lösungsmitteln inert. Eine chemische Umsetzung erfolgt z.B. in Fluorwasserstoffsäure oder in stärkeren Laugen*) (14) sowie in einigen weiteren Agentien (15). Im Gegensatz zu Dispersionen kolloidaler Kieselsäuren sedimentieren die Teilchen der untersuchten Kieselgele sehr rasch. In Dispersionen mit ähnlichem oder gleichem Brechungsindex (1,45) können transparente Suspensionen hergestellt werden; so z.B. in Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform.

In wäßrigen Suspensionen reagieren die untersuchten Kieselsäureprodukte mehr oder weniger stark sauer; lediglich die Spherosile^R zeigen auf Grund ihres höheren Alkaligehalts eine fast neutrale Reaktion (Tab. 2).

2.2 Thermische Stabilität

Kieselsäurepolymere zeichnen sich durch große thermische Stabilität ihrer Hohlraumstruktur aus. Lediglich an der Oberfläche beobachtet man ab ca. 200°C eine Kondensation von Silanolgruppen zu Siloxanbrücken (11,35).

*) Auflösung in 1 n Natronlauge innerhalb von 12 Stunden (s.S.100)

Kieselsäure	pH
Spherosile ^R A,B,C	6,5 - 7,0
Versuchsmuster:	
A 30	3,2 $\pm$ 0,2
A 60	4,9 $\pm$ 0,2
A 100	5,2 $\pm$ 0,2
R 38, R 45, R 68	3,5 $\pm$ 0,2
C 2	3,5 $\pm$ 0,2
C 6	4,3 $\pm$ 0,2
C 8	4,6 $\pm$ 0,2
Aerosil 200	4,2 $\pm$ 0,2

Tab. 2: Wasserstoffionenkonzentration von wäßrigen Kieselgel-Suspensionen (5%);
Messung nach 1-stündigem Schütteln

II. Einlagerung von Arzneistoffen in die Kieselgelmatrix

Die Untersuchung des Sorptionsverhaltens der porösen Kieselgele hat zum Ziel, die Bedingungen bei der Herstellung von Arzneistoffsorbat, welche zur Steuerung der Wirkstoffliberation dienen, zu optimieren. Hierzu werden typische Vertreter aus verschiedenen Verbindungsklassen als Arzneistoffmodelle herangezogen, deren Struktur und physikalisch-chemisches Verhalten allgemein gültige Schlußfolgerungen erlauben. (siehe Anhang Tab. 1)

1. In wäßrigen Dispersionen

Aus rein wäßrigem Milieu werden nur kationische Verbindungen in größerem Umfang an die Kieselsäureoberfläche gebunden (36,37). Für das Ausmaß der Sorption spielen die Größenverhältnisse zwischen den Kationen bzw. ihrer Assoziat und den Poren der Kieselgele eine entscheidende Rolle.

Die Sorptionsisothermen von Tetradecylpyridiniumchlorid an porösen Kieselsäuren (Abb. 2) zeigen in wäßrigem Milieu (ohne Pufferzusatz) einen ähnlichen Verlauf wie an glatten äußeren Oberflächen der kolloidalen pyrogenen Kieselsäuren (36,38). Sie lassen deshalb auf vergleichbare Sorptionsmechanismen schließen. Das rasche Ansteigen der Isotherme im Bereich der c_k^* des Tensids ist allerdings beim porösen Material weniger stark ausgeprägt. Offenbar behindert der poröse Aufbau der Kieselsäuren in mizellhaltiger Lösung des Tensids die Ausbildung vergleichbarer Sorptionsgleichgewichte, wie sie an den frei zugänglichen Oberflächen der pyrogenen Kieselsäuren vorliegen.

Überraschenderweise zeigt sich, daß die Bindungskapazität des kleinporigen A 30 mit der größten spezifischen Oberfläche sowohl bei pH 4-5 (ohne Puffer) als auch bei pH 7,4 (Sörensen-Phosphatpuffer) gegenüber den A 60- und A 100-Typen abnimmt.

*) Kritische Mizellbildungskonzentration

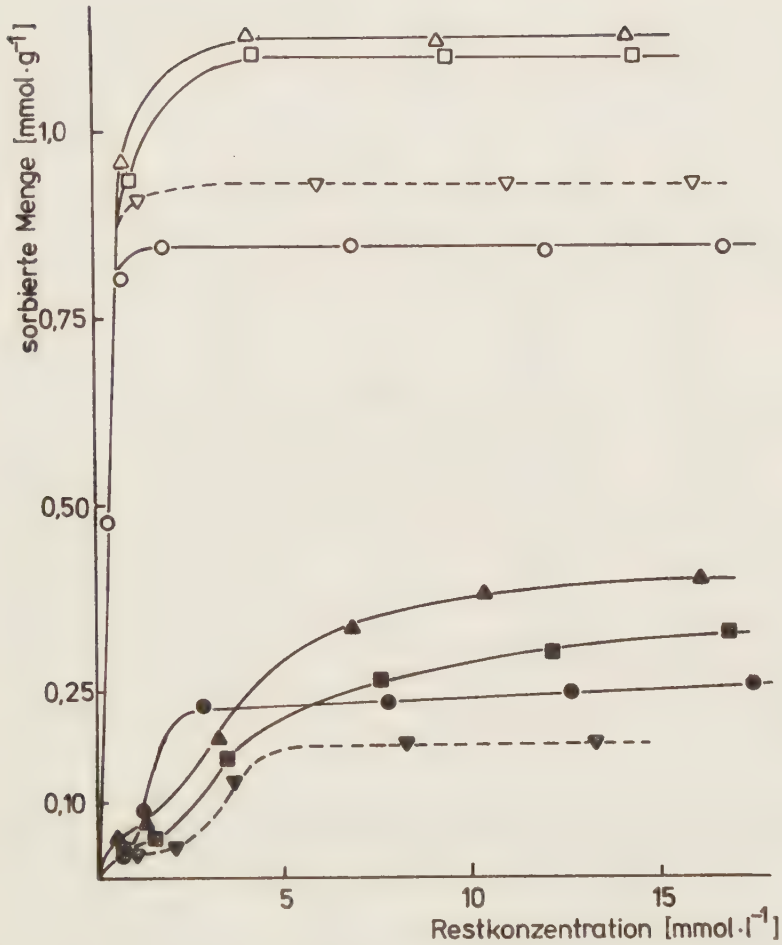


Abb. 2: Sorption von Tetradecylpyridiniumchlorid an Kiesel-säuren aus wäßrigem Milieu

	ohne Puffer	Puffer pH 7,4
Aerosil 200	—▼—	—▽—
A 30	—●—	—○—
A 60	—▲—	—△—
A 100	—■—	—□—

Noch deutlicher wird der Effekt, wenn man die Sättigungswerte auf die Flächeneinheit umrechnet (Tab. 3). Mit zunehmender Porengröße nimmt die Bindungskapazität zu und erreicht im Falle des nicht porösen Aerosils den höchsten Wert. (Bei pH 4-5 liegt der Wert für A 100 etwas höher.)

Beim kleinporigen A 30 deuten die geringen Sorptionswerte in der Sättigung auf einen "Ausschlußeffekt" hin; das heißt, das engmaschige Porengerüst ist für die Arzneistoffionen nicht mehr vollständig zugänglich.

Kieselsäure	Sorbierte Menge ($\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$)		
	ohne Zusatz pH 4-5	in Sörensen- Phosphatpuffer pH 7,4	in 0,1 n NaNO_3 pH 4-5 ³
A 30	0,4	1,4	0,5
A 60	0,8	2,2	2,4
A 100	1,1	3,7	4,5
Aerosil 200	0,8	4,4	5,5

Tab. 3: Sättigungssorption von Tetradecylpyridiniumchlorid an Kieselsäuren aus Wasser bei verschiedenen Milieubedingungen

Nicht nur durch Erhöhung des pH-Werts sondern auch durch Zugabe anorganischer Salze kann, wie im Falle des Aerosils (36), eine beträchtliche Steigerung der Sorption erzielt werden:

Die vorliegenden Ergebnisse (Abb. 3) wurden an Kieselgelen der A-Reihe erhalten. Zum Vergleich sind die Sorptionsverhältnisse an der porenfreien Oberfläche der kolloidalen Kieselsäure (Aerosil 200) aufgeführt. Die Kolumnen entsprechen einmal den Quotienten aus der Sättigungssorption in Gegenwart von 0,1 n

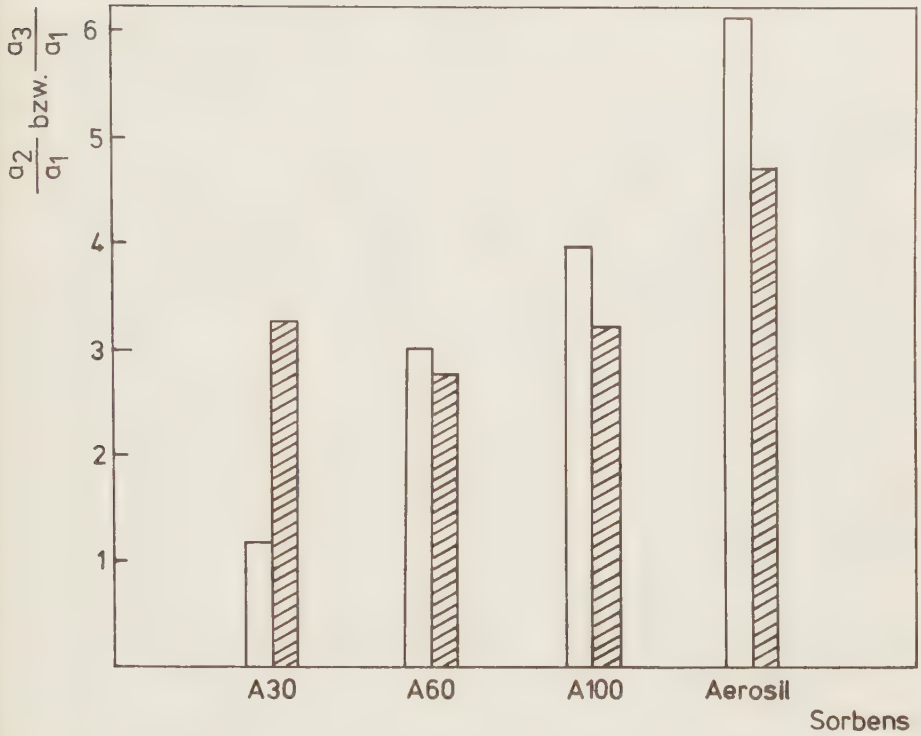


Abb. 3: Sorption von Tetradecylpyridiniumchlorid an Kieselsäuren bei verschiedenen Milieubedingungen

$$\text{white bar} = \frac{a_2}{a_1} \qquad \text{hatched bar} = \frac{a_3}{a_1}$$

a_1 : Sättigungssorption in rein wäßrigen Ansätzen (pH 4-5)

a_2 : Sättigungssorption in Gegenwart von 0,1 n NaNO_3 (pH 4-5)

a_3 : Sättigungssorption in Sörensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)

Natriumnitrat (a_2) und der Sättigungssorption in rein wäßrigen Ansätzen (a_1), zum anderen den Quotienten aus der Sättigungssorption bei pH 7,4 (a_3) und der Sättigungssorption in wäßrigen Ansätzen (a_1).

Mit pH-Erhöhung auf 7,4 (Sörensen-Phosphatpuffer) nimmt die Einlagerung von Tetradecylpyridiniumchlorid vor allem in kleinporigem Material zu. Die Bindung ist dabei auf einen Ionenaustausch an der Oberfläche der Kieselsäuren zurückzuführen, wobei Tensidkationen an die Stelle von Protonen der Silanolgruppen treten.

Im Falle des Phosphatpuffers wirkt sich zusätzlich noch ein Salzeinfluß aus:

Anorganische Salze vermögen nämlich durch Eingriff in das kolloidchemische Verhalten der Invertseifen die Sorption zu verstärken (39,40,41). Auch in Anwesenheit von Natriumnitrat zeigt sich ein solcher Salzeinfluß:

Wie beim Aerosil (36) wird durch Natriumnitrat das Aggregationsvermögen des Tensids verstärkt und dadurch eine beträchtliche Sorptionssteigerung erzielt (Abb. 3; Tab. 3). Diese Sorptionserhöhung trifft allerdings für das kleinporige A 30 nicht zu. Das könnte darauf zurückzuführen sein, daß innerhalb der engen Poren Aggregatbildungen und -anlagerung erschwert sind und daher Salzeffekte sich auf die Sorption nicht auswirken können. Es tritt also ein Molekularsiebeffekt der porösen Kieselsäure auf, der z.B. zur Trennung von Mizellaggregaten herangezogen werden kann (42).

Dagegen ist im kleinporigen A 30 eine Sorptionssteigerung in Gegenwart von Phosphatpuffer zu beobachten (Abb. 3). Diese ist auf einen verstärkten Ionenaustausch zurückzuführen.

Der Anteil des Ionenaustausches läßt sich durch simultane Bestimmung der Chloridgegenionen sowie Desorption mit H_2O und absolutem Äthanol*) ermitteln. Es werden bei pH 8 (eingestellt mit 0,1 n Natronlauge) etwa 58% als Kationen, also über Ionenaustausch, und 42 % als Ionenpaar eingelagert. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit früheren Befunden (43,44).

*) Während im wäßrigen Milieu eine totale Desorption möglich ist, wird in Äthanol nur der nicht über Ionenaustausch sorbierte Anteil freigesetzt.

Die Sorption von Codeinkationen an poröse Kieselsäuren folgt wiederum ähnlichen Gesetzmäßigkeiten wie an der Oberfläche des pyrogenen Aerosils (36).

Während aus wäbrigem Milieu (ohne Pufferzusatz) die Sorption der Codeinkationen bei einem pH von etwa 4-5 analytisch gerade noch nachgewiesen werden kann, nimmt die Bindungskapazität der Kieselsäuren mit steigendem pH-Wert stark zu (Abb.4). Die im Sättigungsgleichgewicht erreichten Belegungswerte sind dabei praktisch unabhängig von der Art der pH-Einstellung (Puffer, Natronlauge). Eine geringfügige Verringerung der Sorption tritt ein, wenn der pH-Wert mit Phosphatpuffer eingestellt wird, da die höhere Konzentration an Natriumionen im Puffersystem mit den Codeinkationen um die Sorptionsstellen an der Kieselsäuroberfläche konkurrieren.

Die simultane Bestimmung von Codeinkationen und der Chloridgegenionen bei pH 7,4 (eingestellt mit 0,1 normaler Natronlauge) zeigt, daß nur die organischen Kationen, nicht aber die anorganischen Anionen von der Oberfläche sorbiert werden. Dies läßt auf eine Ionenaustauschreaktion der Codeinkationen schließen, die wie folgt formuliert werden kann:



Im alkalischen Bereich muß mit einer verstärkten Sorption der im Dissoziationsgleichgewicht vorhandenen Base gerechnet werden. Untersuchungen zeigen nämlich, daß ein Teil des Codeins mit unpolaren Dispersionsmitteln (Tetrachlorkohlenstoff) desorbierbar ist. Dies wäre im Falle einer ausschließlichen Ionenbindung nicht möglich!

Abb. 5 zeigt die Sorptionsisothermen von Codein aus Wasser bei pH 7,4 an Kieselsäuren der A-Reihe. Die Sättigungsgleichgewichte können im untersuchten Konzentrationsbereich nur bei A 100 direkt aus der Isotherme ermittelt werden. Im Falle des A 30 und des A 60 werden die Sättigungswerte aus der Langmuir-Beziehung abgeschätzt (s.S. 82). Dabei ergibt sich, daß die Sättigungswerte pro Fläche bei den verschiedenen Kieselsäuren

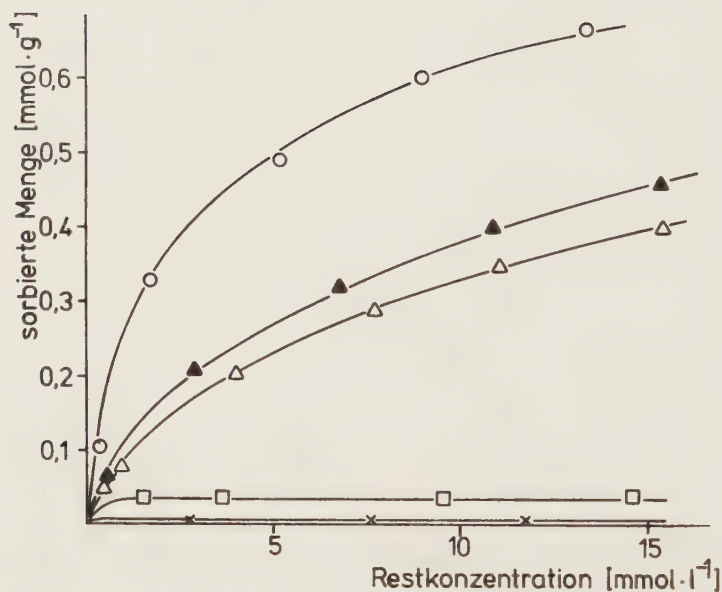


Abb. 4: Sorption von Codein an Kieselsäure A 30 in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

- pH 9-10
- △— pH 7,4 (Sørensen-Phosphatpuffer)
- ▲— pH 7,4 (mit 0,1 n NaOH eingestellt)
- ohne Zusatz (pH 4-5)
- x— Chloridionen

keine sehr großen Unterschiede aufweisen (siehe Anhang Tab.2). Ein signifikanter Porenausschlußeffect wie im Falle des Tetradecylpyridiniumchlorids wird nicht beobachtet.

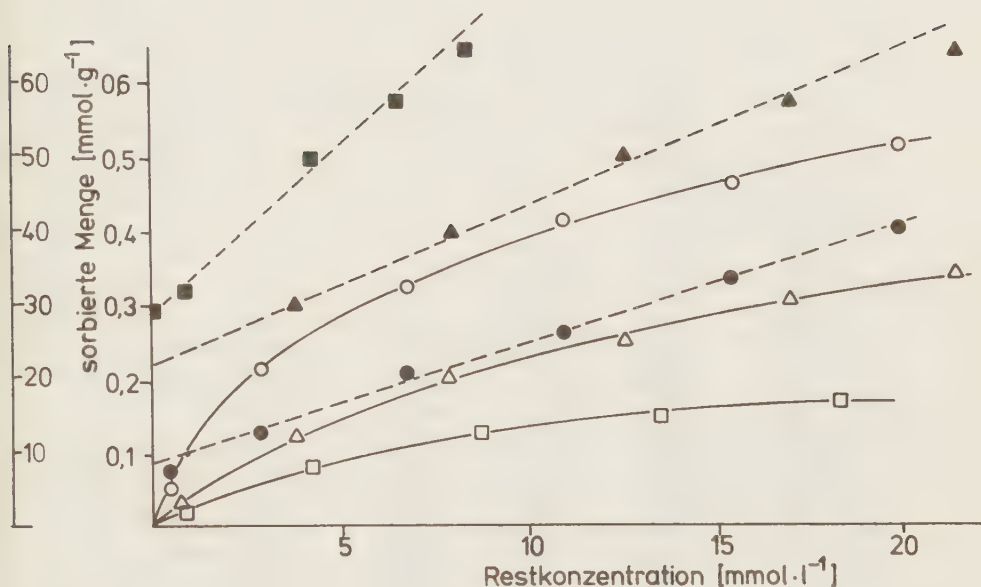


Abb. 5: Sorption von Codein an poröse Kieselsäuren
(pH 7,4; Sörensen-Phosphatpuffer)

Langmuir-Isothermen:

- | | | | |
|-----|-------|-----|-------|
| —○— | A 30 | —●— | A 30 |
| —△— | A 60 | —▲— | A 60 |
| —□— | A 100 | —■— | A 100 |

2. In organischen Dispersionsmitteln

Die zu einer optimalen Beladung mit Codein oder Invertseife notwendigen Milieubedingungen - alkalische pH-Werte oder hohe Elektrolytkonzentrationen - sind hinsichtlich Stabilität der Wirkstoffe und physiologischer Verträglichkeit nicht unproblematisch. Außerdem zeigen eine Reihe von Wirkstoffen in wäbrigem Milieu eine so geringe Wechselwirkung mit der Kieselsäuroberfläche, daß auch durch Veränderung der Milieubedingungen eine ausreichende Belegung der Kieselgele nicht gelingt.

Hier bietet sich als Alternative eine Sorption aus praktisch unpolaren nichtwäßrigen Flüssigkeiten an.

Als Dispersionsmittel dienen dabei Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform, da diese an den Oberflächen pyrogener Kieselsäuren die Ausbildung dicht gepackter Sorptionsschichten ermöglichen (45).

2.1 Quantitativer Verlauf

In Tab. 4 sind die Belegungswerte von Arzneistoffen in verschiedenen Dispersionsmitteln am großporigen Kieselgel A 100 gegenübergestellt.

Im Vergleich zum wäßrigen Milieu bei pH 7,4 bleibt zwar der Sättigungswert für die Invertseife Tetradecylpyridiniumchlorid aus Chloroform deutlich hinter der Belegung aus Phosphatpuffer zurück, stellt aber dennoch eine interessante Alternative dar.

Der Einfluß der Kettenlänge von Alkylpyridiniumchloridhomologen auf die Sorptionswerte ($\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$) an kugelförmigen Kieselgelen (R- und C-Reihe) geht aus Abb. 6 hervor. Am kleinporigen Material C 2 mit Porendurchmesser $< 30 \text{ \AA}$ ist ein deutlicher Porenausschlußeffect (s.S. 12) zu beobachten. Dieser nimmt mit steigender Kettenlänge der Alkylkomponenten stark zu. Während vom kurzkettigen Butylhomologen noch ca. 80% gegenüber der frei zugänglichen Oberfläche der kolloidalen Kieselsäure (vergleichbarer Sorptionswert am Aerosil 200 = c) gebunden wird, sinkt die Belegung beim Decylhomologen auf 59% (vergleichbarer Sorptionswert am Aerosil 200 = b), beim Tetradecylhomologen auf 40% (vergleichbarer Sorptionswert am Aerosil 200 = a) und bei der Octyldecylverbindung schließlich auf 30% der Belegung an der porenfreien Oberfläche der kolloidalen Kieselsäure (vergleichbarer Sorptionswert am Aerosil 200 = a) ab. Mit wachsender Porengröße tritt der differenzierte Ausschlußeffect immer mehr zurück, wobei die Belegungsdichte an der Oberfläche zunimmt.

Bei Material mittlerer Porengröße (C 6 mit ca. $55 \text{ \AA}$ mittl. Porendurchmesser) übersteigt schließlich die Belegungsdichte

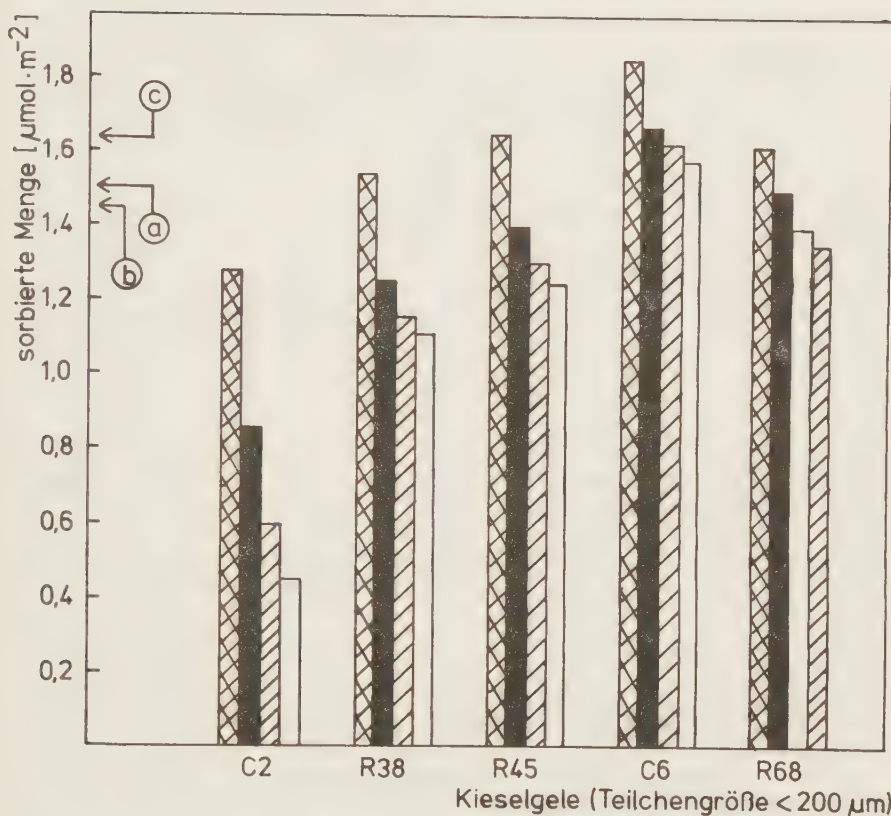
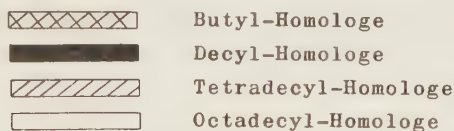


Abb. 6: Sorption von Alkylpyridiniumchloriden an kugelförmigen porösen Kieselgelen aus Chloroform



a. Sättigungswert der Tetradecyl- und Octadecyl-Homologen an Aerosil 200

b. Sättigungswert der Decyl-Homologen an Aerosil 200

c. Sättigungswert der Butyl-Homologen an Aerosil 200

aller Homologen die an der frei zugänglichen Oberfläche der kolloidalen Kieselsäure gefundenen Werte. Zur Erklärung dieser Beobachtung ist folgendes zu diskutieren:

Dispersions- mittel	Arzneistoff				
	TDPC ¹⁾	Codein	Benzocain	Griseofulvin	NDBS ²⁾
H ₂ O (pH 4-5) ohne Zusatz	1,1	0,05	*	**	*
Sörensen-Phos- phat-Puffer pH 7,4	3,7	0,75	-	**	*
Chloroform	2,0	1,1	-	0,02	1,5
Tetrachlor- kohlenstoff	**	2,5	0,9	-	3,0
Tetrachlor- kohlenstoff/ Chloroform	-	-	-	1,1	-
1) Tetradecylpyridiniumchlorid 2) Natriumdodecylbenzolsulfonat * unter der analytischen Erfassungsgrenze ** praktisch unlöslich					

Tab. 4: Sättigungssorption verschiedener Arzneistoffe an Kieselgel A 100 aus polaren und unpolaren Flüssigkeiten (Angabe in $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$)

Anders als beim Aerosil 200, bei dem die Wechselwirkung mit Invertseifen nur bis zu einer Monoschichtbedeckung führt (37), kommt es bei porösen Kieselsäuren innerhalb von Poren bestimmter Größenbereiche (ca. 55 Å) zu einer Mehrschichtsorption, welche sich durch verstärkte Wechselwirkung der Tensidmoleküle nur in diesen Poren stabilisieren kann.

Bei Codein steigt die sorbierte Menge in Tetrachlorkohlenstoff an Kieselgel A 100 auf $2,5 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ an und übertrifft die aus wäßrigen Ansätzen erreichbaren Belegungswerte (Tab. 4).

Der Versuch, durch Eindampfen einer Lösung von Codein in Chloroform in Gegenwart des Sorbens eine höhere Beladung der Kieselgele zu erreichen, erbrachte keine Steigerung gegenüber der Belegung im alkalischen Milieu. Offenbar wird unter geeigneten Bedingungen bereits im Gleichgewichtszustand eine maximale Sorption, d.h. eine gesättigte Sorptionsschicht, erreicht. Ein Einengen der Ansatzlösung hat lediglich die Ausbildung kristalliner Niederschläge des Arzneistoffs auf dem Sorbens zur Folge.

Benzocain und Griseofulvin, zwei Arzneistoffe, die aus Wasser praktisch nicht von der Kieselsäureoberfläche gebunden werden, sind jedoch aus Tetrachlorkohlenstoff bzw. aus einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform zur Sorption an das Kieselsäuregerüst befähigt.

Anionische Arzneistoffe, wie Benzoesäure oder das Tensid Natriumdodecylbenzolsulfonat, werden ebenfalls praktisch nur aus unpolaren Flüssigkeiten sorbiert. Dabei zeichnet sich die Tendenz ab, daß mit abnehmender Polarität und Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels die Sorption zunimmt.

Aus den Sättigungssorptionswerten läßt sich der theoretische Platzbedarf eines Adsorptivmoleküls unter Annahme einer Monoschicht berechnen. So ergibt sich für Codein ein Platzbedarf von $66 \text{ \AA}^2$ (Literatur: $71 \text{ \AA}^2$) und für Natriumdodecylbenzolsulfonat ein Platzbedarf von $55 \text{ \AA}^2$ (Literatur $45 \text{ \AA}^2$).*)

*) Dispersionsmittel Tetrachlorkohlenstoff
Sorbens Kieselgel A 100

2.2 Diskussion des Bindungsmechanismus

Die sehr unterschiedlichen Sorptionsbefunde bei den verschiedenen Arzneimitteln machen es erforderlich, die im Hinblick auf eine optimale Beladung aus organischem Milieu zugrundeliegenden Bindungsmechanismen aufzuklären. In diesem Zusammenhang erweist sich eine IR-spektralphotometrische Untersuchung als nützlich, da sich aus den spektralen Veränderungen der Arzneistoffsorbat-Rückschlüsse auf die Sorptionsmechanismen und auf die an der Bindung beteiligten funktionellen Gruppen ableiten lassen. So wurde durch diese Untersuchungen der Bindungsmechanismus von Codein und Benzocain abgeklärt (46). Hier handelt es sich um Wasserstoffbrücken. Im Falle des Tetradecylpyridiniumchlorids wird ebenfalls eine intensive Beteiligung der Silanolgruppen der Kieselsäuren an der Bindung der Tensidionenpaare diskutiert (47).

Auch bei der Untersuchung von Kieselsäure-Griseofulvin-Sorbaten können Wasserstoffbrücken nachgewiesen werden. Im Spektrum findet sich eine breite Bande mit Maximum bei 3350 cm^{-1} , welche weder im Spektrum der reinen Arzneistofflösung (Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff) noch bei der getemperten Kieselsäure nachzuweisen ist. Die für freie Silanolgruppen an der Kieselsäure typische Bande bei 3700 cm^{-1} Wellenzahlen vermindert sich dagegen nach Bindung des Arzneistoffes (Abb. 7).

Der Rückgang der Intensität bei 3700 cm^{-1} läßt darauf schließen, daß die Protonen der Silanolgruppen als Donatoren für die Wasserstoffbrücken fungieren (48), während als Akzeptoren Sauerstoffatome der Äther-Carbonyl-Gruppen im Arzneistoffmolekül in Frage kommen.

Dagegen ist die intensive Bindung von Natriumdodecylbenzolsulfonat an die Kieselsäure in unpolarem Milieu auf Grund IR-spektralphotometrischer Befunde nicht auf Wasserstoffbrücken zurückzuführen. Im Spektrum der entsprechenden Sorbate fehlt eine ausgeprägte Wasserstoffbrückenbande. Auch die Lichtabsorption der freien Silanolgruppen bei 3700 cm^{-1} wird durch den Arzneistoff praktisch nicht verändert (Abb. 8). Für die Bindung des Salzes ist eine elektrostatische Wechselwirkung der Ionenpaare mit der Kieselsäureoberfläche zu diskutieren.

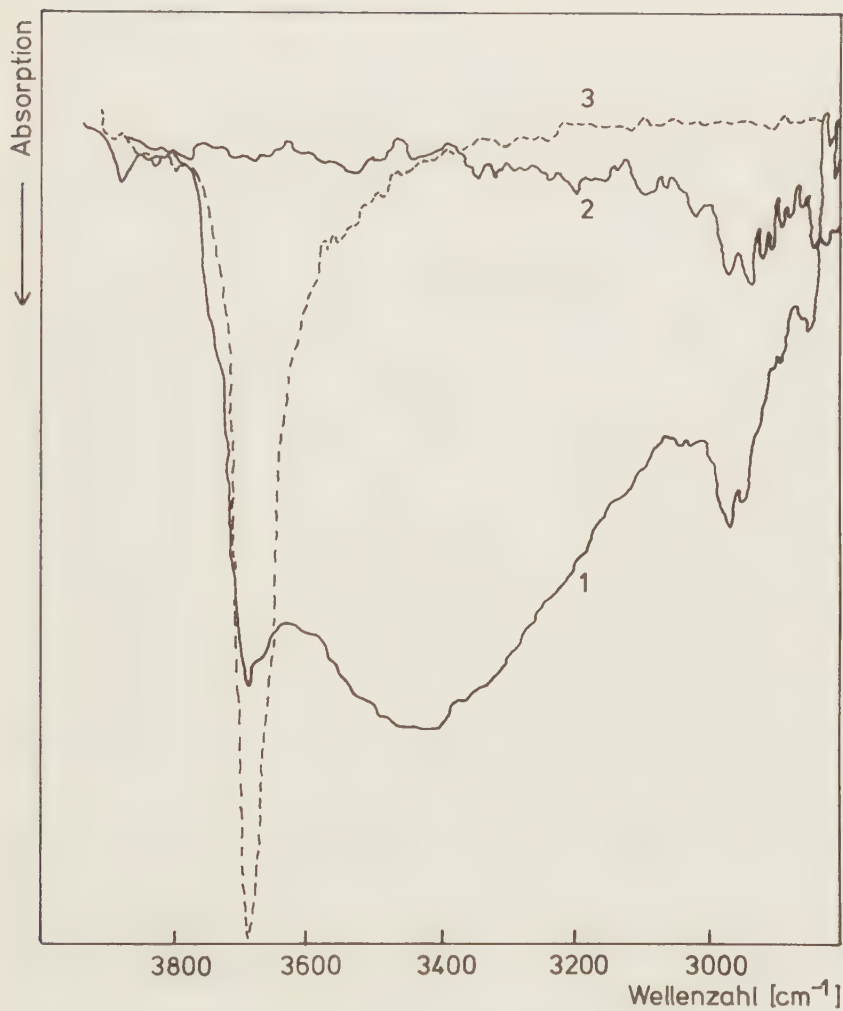


Abb. 7: IR-Spektren von
1 Griseofulvin-Aerosil Sorbat
2 Griseofulvin
3 Aerosil 380

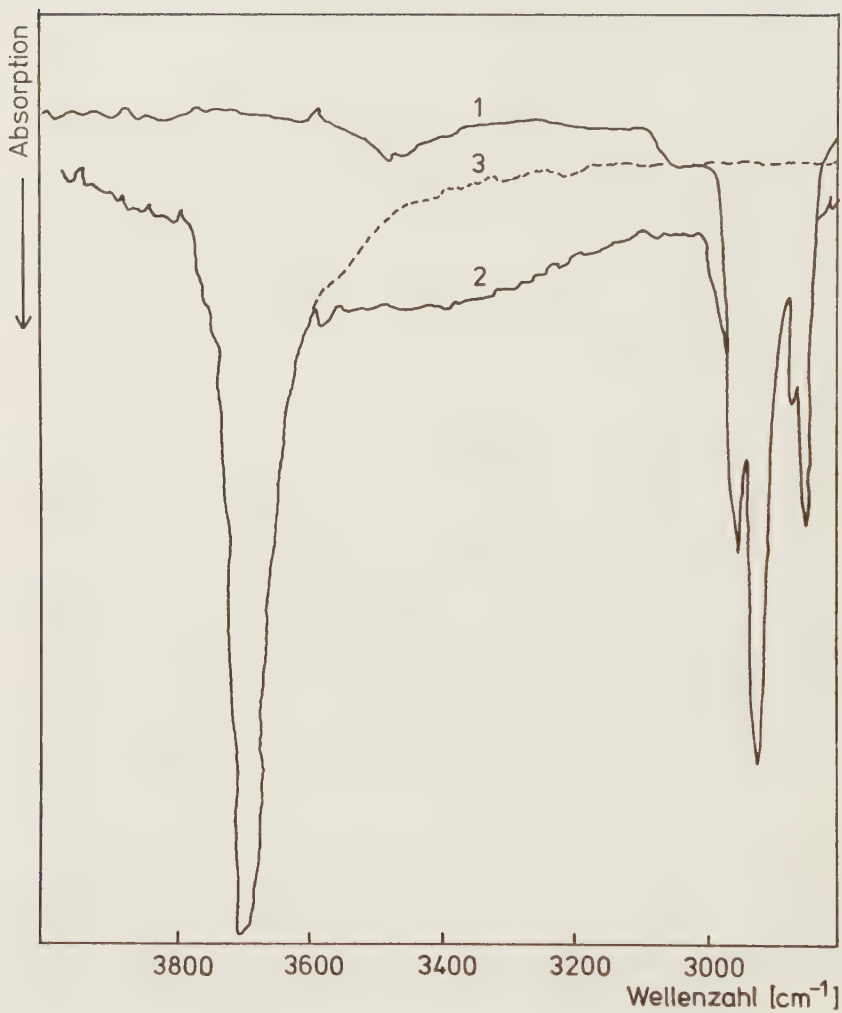


Abb. 8: IR-Spektren von

- 1 Natriumdodecylbenzolsulfonat
- 2 Natriumdodecylbenzolsulfonat-Aerosil Sorbat
- 3 Aerosil 200

3. Zeitlicher Verlauf der Einlagerung

Kinetische Sorptionsuntersuchungen dienen in erster Linie dem Zweck, die Einlagerung von Arzneistoffen in die Kieselgele auch zeitlich zu optimieren. Darüber hinaus ergeben sich Hinweise auf Transportmechanismen innerhalb des Porensystems, die auch für den Verlauf der Wirkstoffliberation von Bedeutung sind.

Bei der zeitlichen Verfolgung der Sorption fällt der Unterschied zwischen dem sehr feinporigen Material A 30 und der Kieselsäure mit größeren Poren (A 100) auf (Abb. 9a). Am großporigen Material erreicht Codein schon innerhalb weniger Minuten annähernd das Sorptionsgleichgewicht. Kieselgel A 30 bewirkt dagegen nach einer relativ raschen Anfangsphase des Stoffaustausches (Halbwertszeit 30 Minuten) eine ganz deutliche Verzögerung des Adsorptionsvorganges.

Eine beträchtliche Verzögerung des Stofftransports erfährt die Invertseife Tetradecylpyridiniumchlorid in Kieselgel A 30 (Halbwertszeit 5 Stunden). Auch im Falle des großporigen A 100 liegt die Halbwertszeit der Sorption mit 15 Minuten noch deutlich über der beim Codein (2 Minuten). Offensichtlich behindert die starke Wechselwirkung aggregierender Substanzen einen raschen Stofftransport im Porengerüst (vgl. Freigabekinetik).

Für nicht zu langsame oder zu schnelle Einlagerungsprozesse läßt sich eine von SCHWUGER an Aktivkohle gefundene empirische Näherungsformel anwenden (49):

$$Q_t = Q_\infty \cdot t / (t_{0,5} + t)$$

Q_∞ = die im Gleichgewicht sorbierte Arzneistoffmenge (%)

Q_t = die zur Zeit t sorbierte Arzneistoffmenge (%)

$t_{0,5}$ = Halbwertszeit der Einlagerung

Umgeformt als Gerade:

$$1/Q_t = t_{0,5}/Q_\infty \cdot 1/t + 1/Q_\infty$$

Trägt man die $1/Q_t$ -Werte gegen die $1/t$ -Werte auf, so erhält man eine Gerade, aus deren Ordinatenabschnitt $1/Q_\infty$ und Abszissenab-

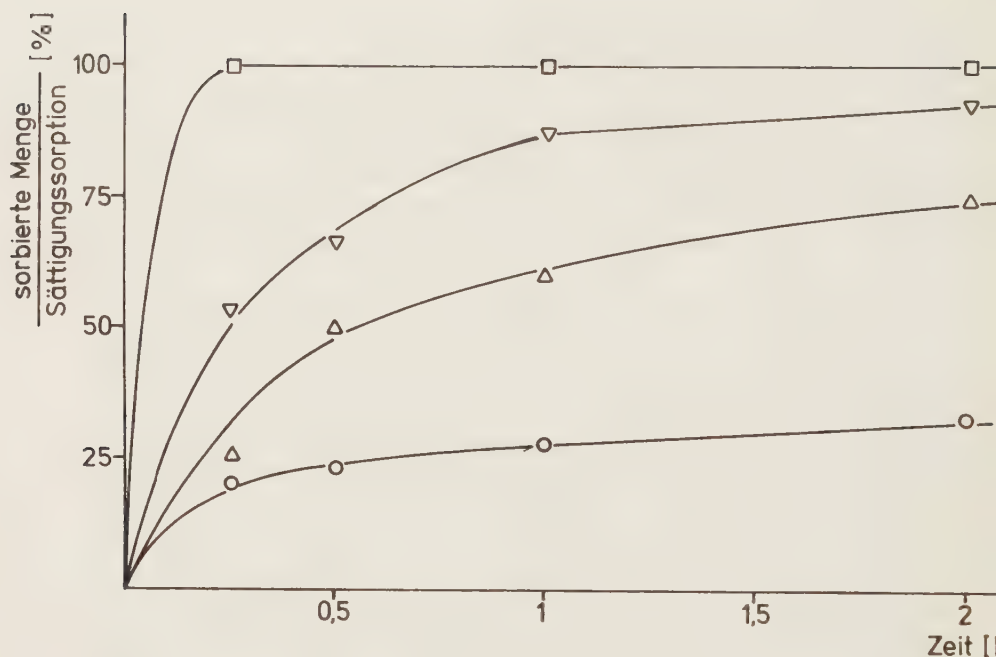


Abb. 9a: Sorption von Codein und Tetracyclpyridiniumchlorid an Kieselgel A 30 und A 100 in Abhängigkeit der Zeit

- △— Codein an A 30 in Sörensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)
- Codein an A 100 in Sörensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)
- Tetracyclpyridiniumchlorid an A 30 in Wasser (pH 4-5)
- ▽— Tetracyclpyridiniumchlorid an A 100 in Wasser (pH 4-5)

schnitt $1/t_{0,5}$ die Sättigungssorption und Halbwertszeit des Einlagerungsprozesses berechnet werden kann (Abb. 9b).

In Tab. 5 sind für zwei Beispiele experimentelle und berechnete Werte gegenübergestellt. Die gute Übereinstimmung zeigt, daß durch Eintragung einiger Meßwerte in ein entsprechendes Diagramm eine rasche Abschätzung von Halbwertszeit und Gleichgewichtsbeladung möglich ist, ohne daß der gesamte Sorptionsverlauf gemessen werden muß.

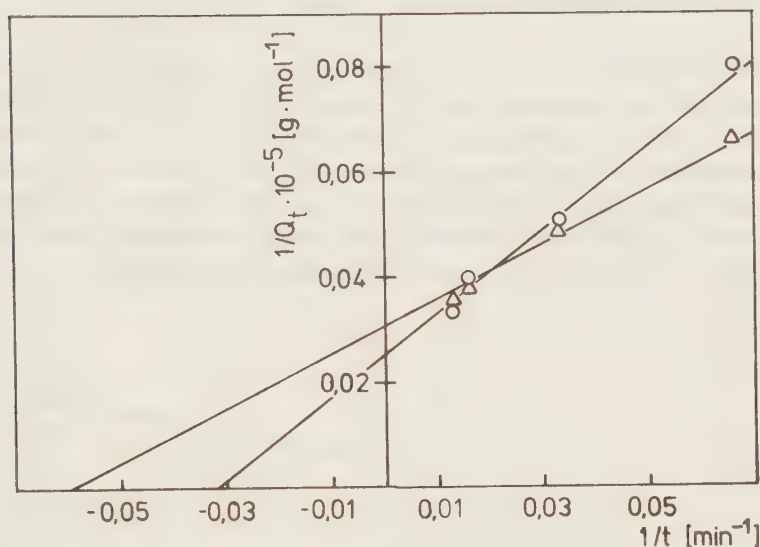


Abb. 9b: Bestimmung der Gleichgewichtsbeladung und der Halbwertszeit der Sorption nach SCHWUGER

- Codein an A 30 in Sörensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)
 —△— Tetradecylpyridiniumchlorid an A 100 in Wasser (pH 4-5)

Arzneistoff	Gleichgewichtsbeladung		Halbwertszeit	
	berechnet	experim. bestimmt	berechnet	experim. bestimmt
Codein	0,4 mmol/g	0,4 mmol/g	31,2 min	30 min
Tetradecylpyridiniumchlorid	0,32 mmol/g	0,3 mmol/g	16,9 min	15 min

Tab. 5: Gegenüberstellung experimenteller (siehe Abb. 9a) und berechneter Werte (siehe Abb. 9b) für die Gleichgewichtsbeladung und die Halbwertszeit

4. Temperaturabhängigkeit der Sorptionsgleichgewichte

Im Hinblick auf die Optimierung der Einlagerung von Arzneistoffen in die Kieselgelgerüste wurde die Lage der Austauschgleichgewichte in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht. Temperaturabhängige Veränderungen des Sorptionsablaufes geben darüberhinaus durch Bestimmung der Sorptionswärmen einen quantitativen Einblick in die energetischen Verhältnisse bei der Bindung der Arzneistoffe an die Kieselgeloberflächen.

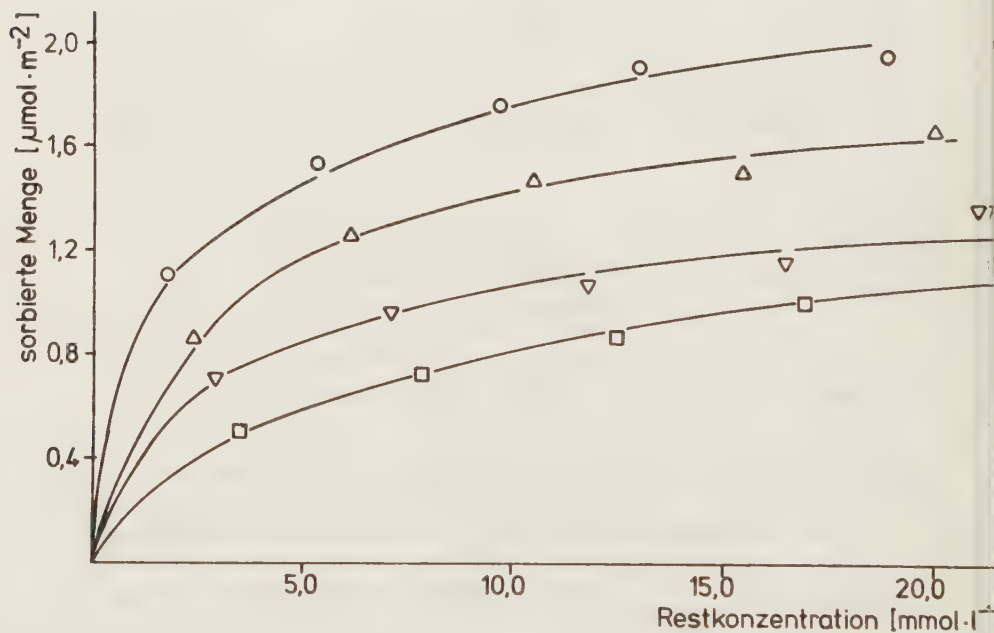


Abb. 10a: Sorption von Benzoesäure aus Tetrachlorkohlenstoff an Kieselgel A 100 bei verschiedenen Temperaturen

—○— 0°C —▽— 50°C
—△— 20°C —□— 75°C

Im untersuchten Temperaturbereich von 0°C bis 75°C verändern sich die Sorptionswerte der Arzneistoffe Benzocain und Benzoessäure an Kieselgel A 100 in Tetrachlorkohlenstoff in gleicher Weise (Abb. 10a und 10b). Mit steigender Temperatur verläuft der Isothermenanstieg flacher. Dies ist bei Benzoesäure stärker ausgeprägt als bei Benzocain. Der Sorptionsablauf bei verschiedenen Temperaturen läßt sich im untersuchten Konzentrationsbereich durch LANGMUIR-Isothermen beschreiben (Abb. 11; Korrelationskoeffizienten $> 0,99$)

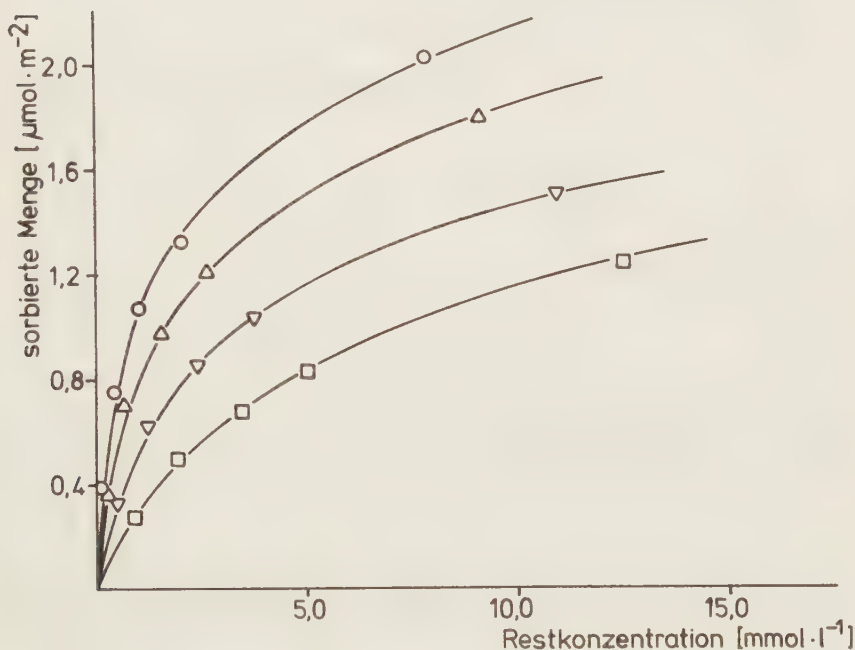


Abb. 10b: Sorption von Benzocain aus Tetrachlorkohlenstoff an Kieselgel A 100 bei verschiedenen Temperaturen

—○—	0°C	—▽—	50°C
—△—	20°C	—□—	75°C

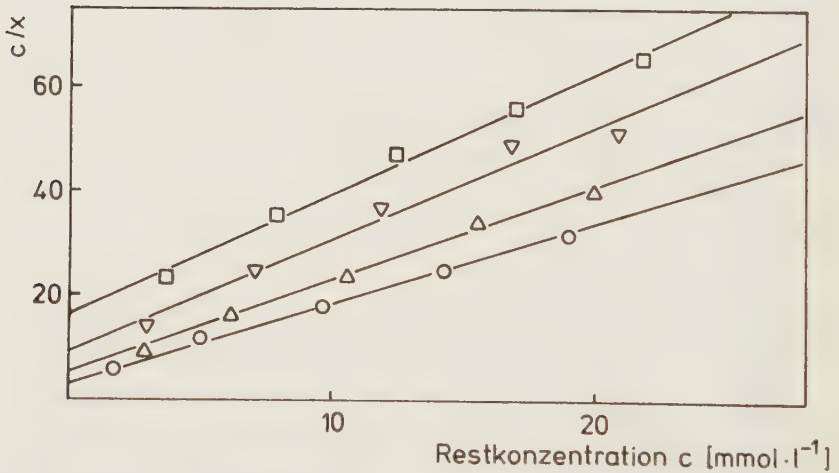
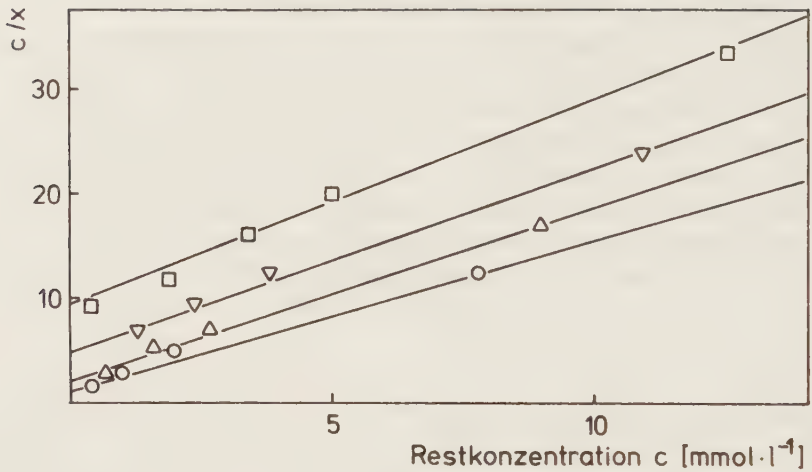
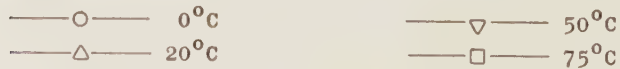


Abb. 11: Langmuir-Isothermen von Arzneistoffen an Kieselgel A 100 aus Tetrachlorkohlenstoff bei verschiedenen Temperaturen
oben: Benzoesäure
unten: Benzocain



Nach CRISP (50) kann die Beziehung nach LANGMUIR zur Berechnung der differentiellen Adsorptionswärme $\Delta \bar{H}$ bei der Sorption gelöster Stoffe an polare Festkörperoberflächen herangezogen werden. Die Konstante k der LANGMUIR-Gleichung

$$k \cdot c = \frac{\Theta}{1 - \Theta}$$

k = LANGMUIR-Konstante

c = Gleichgewichtskonzentration

$$\Theta = \frac{x}{x_m}$$

x = sorbierte Menge im Sorptionsgleichgewicht mit der Gleichgewichtskonzentration c

x_m = maximal sorbierbare Menge

steht dabei im Zusammenhang mit der Sorptionswärme $\Delta \bar{H}$ (40)

$$k = A \cdot e^{\frac{-\Delta \bar{H}}{RT}}$$

$\Delta \bar{H}$ = Sorptionswärme

A = Proportionalitätskonstante

Für die Änderung der Langmuir-Konstante mit der Temperatur folgt:

$$d \ln k = - \frac{\Delta \bar{H}}{R} d \left(\frac{1}{T} \right)$$

Die Auftragung von $\ln k$ gegen $\frac{1}{T}$ ergibt Geraden mit der Steigung $B' = - \frac{\Delta \bar{H}}{R}$ (Abb. 12). Daraus berechnet sich die differentielle Sorptionswärme $\Delta \bar{H}$:

$$\Delta \bar{H} = -B' \cdot R \text{ (J} \cdot \text{mol}^{-1}\text{)}$$

Für die untersuchten Arzneistoffe wurden folgende Werte gefunden:

Benzoesäure	- $\Delta \bar{H} = 12,8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
Benzocain	- $\Delta \bar{H} = 17,2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

Die aus den Sorptionsdaten berechneten Sorptionswärmen lassen ihrer Größenordnung nach auf Wasserstoffbrücken oder van der Waal' Wechselwirkungen schließen. Dies erklärt die leichte Desorbierbarkeit bei Kontakt der Sorbate mit Wasser.

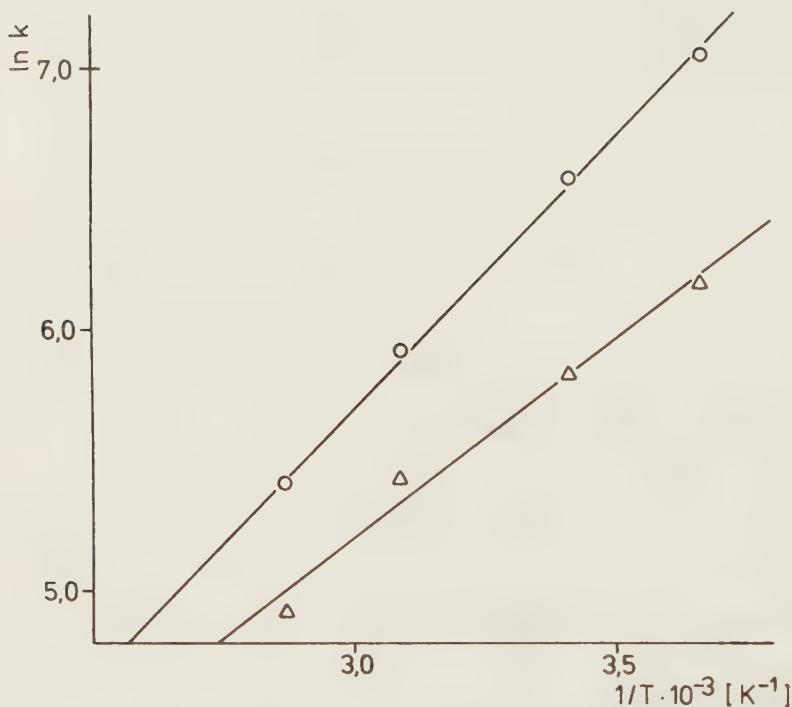


Abb. 12: LANGMUIR-Konstanten von Benzoessäure und Benzocain in Abhängigkeit von der Temperatur; Sorbens A 100

— Δ — Benzoessäure
 — $\circ$ — Benzocain

Wie aus dem Vergleich der Werte hervorgeht (siehe Tab.9a,b S.84) erfährt Benzocain eine stärkere Bindung an die Grenzfläche als Benzoessäure.

Die aus der LANGMUIR-Beziehung berechneten Sättigungswerte der Sorptive nehmen mit steigender Temperatur ab, bei Benzoessäure stärker als bei Benzocain. Daraus folgt, daß der Platzbedarf bei Sättigung mit der Temperatur ansteigt (Abb. 13). Dies könnte durch eine verstärkte laterale

Schwingung der Moleküle in der Sorptionsschicht hervorgerufen werden; auch die Inhomogenität der Oberfläche ist dabei in Betracht zu ziehen.

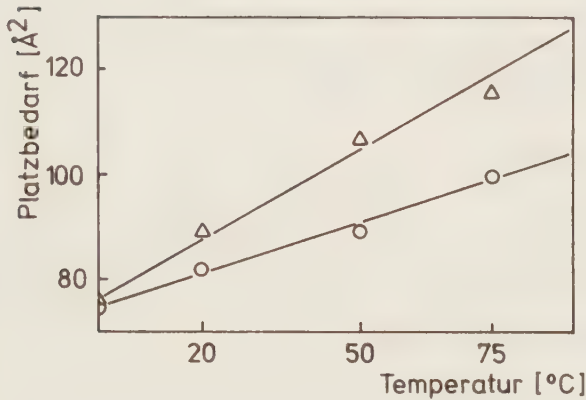


Abb. 13: Platzbedarf pro Molekül bei Sättigung in Abhängigkeit von der Temperatur; Sorbens A 100

—△— Benzoessäure
—○— Benzocain

III. Arzneistoffliberation aus der Kieselgelmatrix

Um Anhaltspunkte über das Freigabeverhalten von Kieselgelen zu erhalten, wurde die Desorption der Arzneistoffe aus den Kieselgelen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Während die Desorptionsgleichgewichte Rückschlüsse auf die Verfügbarkeit der Wirkstoffe erlauben, geben kinetische Untersuchungen Aufschlüsse über die Dauer der Wirkstoffliberation. Schließlich tragen die Untersuchungen auch zur Aufklärung der Transportmechanismen innerhalb der Gelstruktur bei.

1. Desorptionsgleichgewichte

Alle Sorbate der untersuchten Kieselgeltypen zeichnen sich praktisch durch eine reversible Desorption*) der inkorporierten Wirkstoffe aus, so daß es gelingt, bei idealen Sinkbedingungen**) (51.) 90-100% der eingelagerten Arzneistoffe aus den Sorbaten freizusetzen.

Im Falle der aggregierenden Invertseife Tetradecylpyridiniumchlorid zeigt der Desorptionsast gegenüber der Adsorption eine schwache Hysterese (Abb. 14), wie sie in stärkerem Maß bei der Sorption von Gasen an Übergangsporen beobachtet wird (11). Im Falle des Codeins kann nur beim kleinporigen Material (Kieselgel A 30) eine Hysterese beobachtet werden (s.S. 89, Abb.39). Offensichtlich ist der Mechanismus des Füllens und Entleerens der Poren nicht völlig identisch (52).

*) Von Sorptiven freigewaschene und neu ausgeheizte Kiesel-säurepräparate zeigen keine Veränderung der ursprünglichen Sorptionskapazität.

**) "sink" = engl. abfließen; der Ausdruck wird bei der mathematischen Behandlung der Verteilung von Arzneistoffen in-vitro und in-vivo verwendet. Er bedeutet, daß dieser Vorgang nur in eine Richtung verläuft, da Arzneistoffe nach Übertritt in ein großes Reservoir, z.B. den Blutkreislauf, (Resorption) eine starke Verdünnung erfahren.

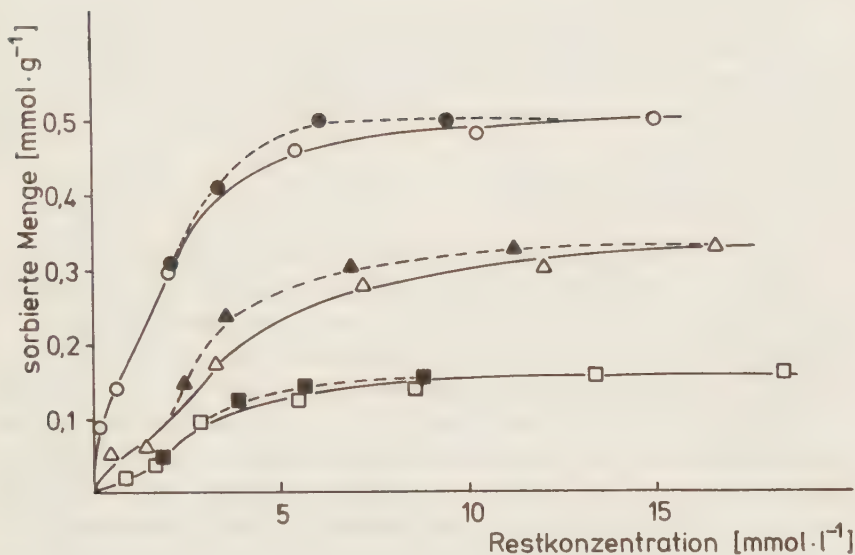


Abb. 14: Sorption und Desorption von Tetradecylpyridinium-chlorid aus wäßrigem Milieu an poröse Kieselsäuren (pH 7,4, Sörensen-Phosphatpuffer)

	Sorption	Desorption
Spherosil A	—○—	—●—
Spherosil B	—△—	—▲—
Spherosil C	—□—	—■—

2. Kinetik der Liberation in Abhängigkeit von Strukturen der Reaktionspartner

Die Geschwindigkeit der Arzneistoffliberation ist sowohl von den Strukturparametern der Kieselgele als auch von der Struktur und dem physikalisch-chemischen Verhalten der Arzneistoffmodelle abhängig.

2.1 Kieselgelmatrix

Die unterschiedlichen Hohlraumstrukturen (Porendurchmesser und Korngröße) der Kieselgele sind entscheidend für die Geschwindigkeit der Freigabe von Arzneistoffen.

2.1.1 Porengrößenverteilung

Eine Vergrößerung des mittleren Porendurchmessers wirkt sich auf die Freigabe der Arzneistoffe an den Kieselgelen beschleunigend aus. Dies geht aus der Desorptionskinetik von Tetradecylpyridiniumchlorid bei Kieselgelen der A-Reihe mit unterschiedlicher Porengröße in wäßrigem Milieu hervor (Abb.15).

Aus Kieselgel A 30 mit einem mittleren Porendurchmesser von 30 Å gelangt die Hälfte des Arzneistoffes nach 20 Minuten in die Wasserphase. Die weitere Desorption verläuft dann über einen längeren Zeitraum mit annähernd konstanten Freisetzungsraten. Dagegen ist bei Sorbaten mit einem mittleren Porendurchmesser von 60 Å bereits nach 10 Minuten 80 % des Arzneistoffes gelöst. Poröses Material mit Poren von 100 bzw. 150 Å unterscheidet sich in seinem Freigabeverhalten nur noch unwesentlich von porenfreien Oberflächen der kolloidalen Kieselsäure Aerosil.

Der beträchtliche Unterschied zwischen aggregierenden und nicht aggregierenden Substanzen hinsichtlich der Sorptionsgeschwindigkeit (siehe S.25) bestätigt sich auch bei der Desorption (Abb. 16). So beträgt bei einem R-Präparat mit einer mittleren Porengröße von 38 Å die Halbwertszeit im Falle des Tetradecylpyridiniumchlorids eine Stunde, im Falle des nichtaggregierenden Codeins aber nur 6 Minuten.

2.1.2 Teilchengrößenverteilung

Ebenso wie die Porengrößen haben die unterschiedlichen Korngrößen der Kieselgele einen ausgeprägten Einfluß auf das Freigabeverhalten. Abb. 17 zeigt den zeitlichen Verlauf der Arzneistoffabgabe in Wasser aus Kieselsäuresorbaten des Tetradecylpyridiniumchlorids im Korngrößenbereich von 100-200 µm bis

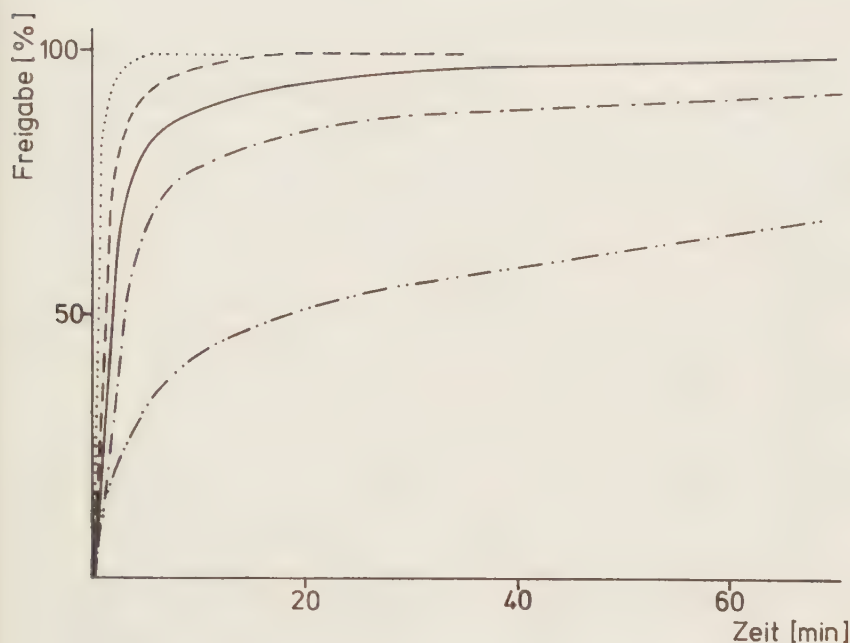


Abb. 15: Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid aus Kieselgelen unterschiedlicher Porengröße in wäßrigem Milieu (pH 4-5) in Abhängigkeit von der Zeit

— · — · — Kieselgel A 30
- - - - - " A 60
————— " A 100
- - - - - " A 150
..... Aerosil 200

400-500 μm bei konstantem mittleren Porendurchmesser von 38 Å. Die Halbwertszeit der Freisetzung nimmt von 45 Minuten beim feinkörnigen Material (100-200 μm) über 4 Stunden bei Korngrößen von 200-315 μm bis auf 9 Stunden zu, wenn die Korngröße auf mittlere Durchmesser von 400-500 μm anwächst.

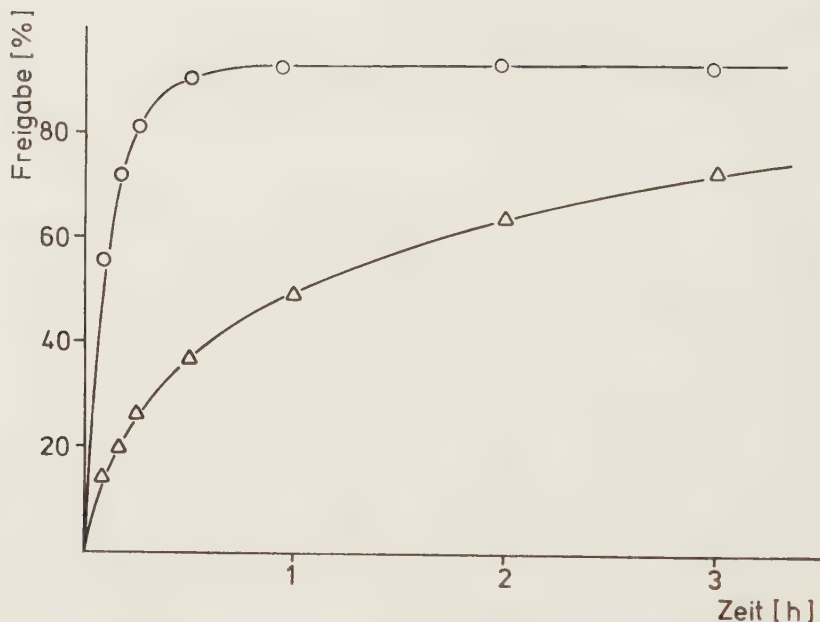


Abb. 16: Freigabe von Codein und Tetradecylpyridiniumchlorid aus Kieselgel R 38 (Teilchengröße 100-200 μm) in Abhängigkeit von der Zeit

—○— Codein in Sørensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)
—△— Tetradecylpyridiniumchlorid in Wasser (pH 4-5)

Auch im Falle des Codeins tritt eine deutliche Freigabeverzögerung mit Vergrößerung der Teilchen ein, wobei unter gleichen pH-Bedingungen die Halbwertszeit 6 Minuten (Teilchengröße 100 - 200 μm) bzw. 45 Minuten (Teilchengröße 400-500 μm) beträgt.

Die Verzögerung des Desorptionsvorganges bei den größeren Teilchen hat ihre Ursache in den längeren Diffusionswegen innerhalb der Kieselgelkörner. Dabei deuten sich ähnliche Gesetzmäßigkeiten an, wie sie für die Sorption von gelösten Substanzen an fein poröser Kohle beobachtet wurden (53).

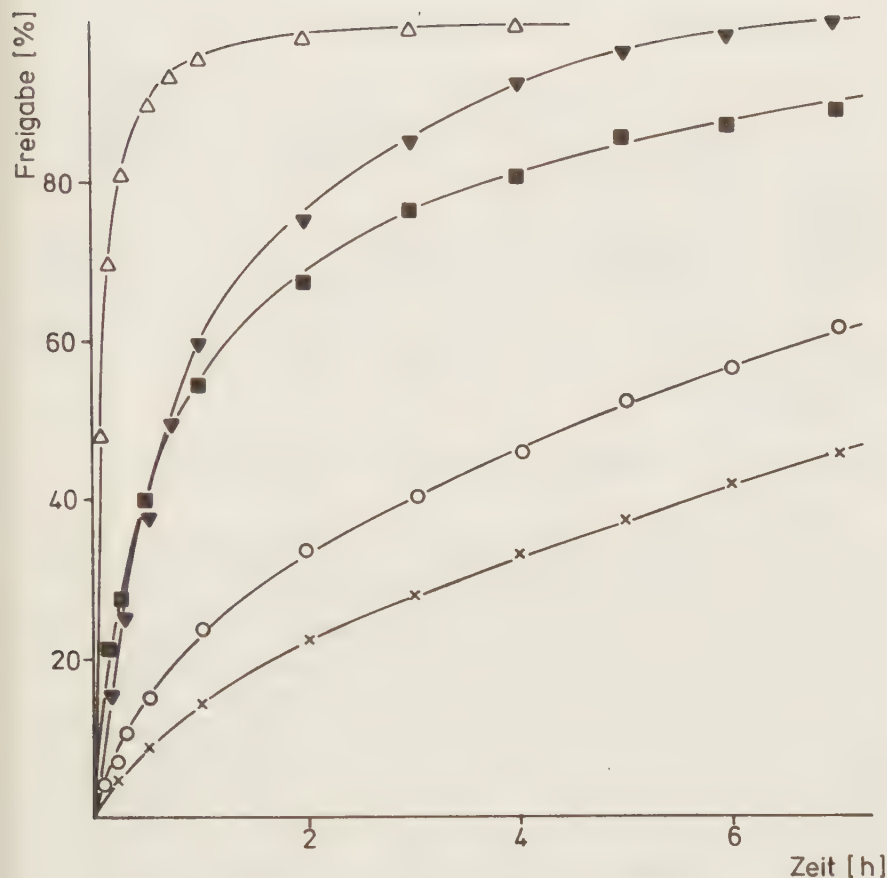


Abb. 17: Freigabe von Arzneistoffen aus Kieselgelen verschiedener Korngrößen in Abhängigkeit von der Zeit

				Teilchengröße
— x —	TDPC ^{*)}	aus Kieselgel R 38		400-500 µm
— o —	"	"	"	200-315 "
— ■ —	"	"	"	100-200 "
— ▼ —	Codein	"	"	400-500 "
— △ —	"	"	"	100-200 "

*) Tetradecylpyridiniumchlorid

2.2 Freigabeverhalten nichtaggregierender Arzneistoffe

Bei der Untersuchung des Freigabeverhaltens in Abhängigkeit der Strukturparameter der verschiedenen Kieselgele wurde bereits deutlich, in welchem Ausmaß sich auch das physikalisch-chemische Verhalten der Arzneistoffe auswirkt. Wir haben in diesem Zusammenhang zu unterscheiden zwischen den nichtaggregierenden Substanzen (Codein) und den grenzflächenaktiven Mizellbildnern (Invertseifen, Natriumdodecylbenzolsulfonat). Während bei ersteren die Wasserstoffionenkonzentration des Elutionsmittels im Vordergrund steht, ist bei den Tensiden deren Aggregationsvermögen von besonderer Bedeutung.

2.2.1 Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

Eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration vom sauren in den alkalischen Bereich verzögert die Freigabe des Codeins aus porösen Sorbaten sehr deutlich (Abb. 18). Hier besteht ein direkter Zusammenhang mit der Reaktionsfähigkeit der Kieselsäureoberfläche, da mit zunehmendem pH-Wert die Ionenaustauschkapazität größer wird und somit die Bindung des Arzneistoffes an die Festkörperoberfläche ansteigt. Gegenüber dem Sorptionsgleichgewicht im sauren Bereich sinkt die Konzentration an freiem Arzneistoff bei pH 7,4 stark ab. Dies verringert den Konzentrationsgradienten, der für die Diffusion innerhalb der Körner bestimmend ist. Die Freigabe verläuft daher entsprechend langsamer.

Durch Korrelation der Halbwertszeiten der Freigabe mit der Wasserstoffionenkonzentration (pH-Werte) wird deutlich, daß sich die Freigabegeschwindigkeit mit Erhöhung der pH-Werte zunehmend verzögert (Abb. 19).*) Offensichtlich besteht ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Dissoziationsverhalten der Reaktanten und der Freigabekinetik.

*) Dazu steht folgende Beobachtung im Widerspruch:
Im sauren Milieu bei pH 2 (0,01 n Salzsäure) ist die Freigabegeschwindigkeit etwas geringer als bei pH 4 (Acetatpuffer). Dieser Befund weist darauf hin, daß konkurrierend mit der Wasserstoffionenkonzentration auch die Puffersubstanzen für die Freisetzungsgeschwindigkeit eine Rolle spielen.

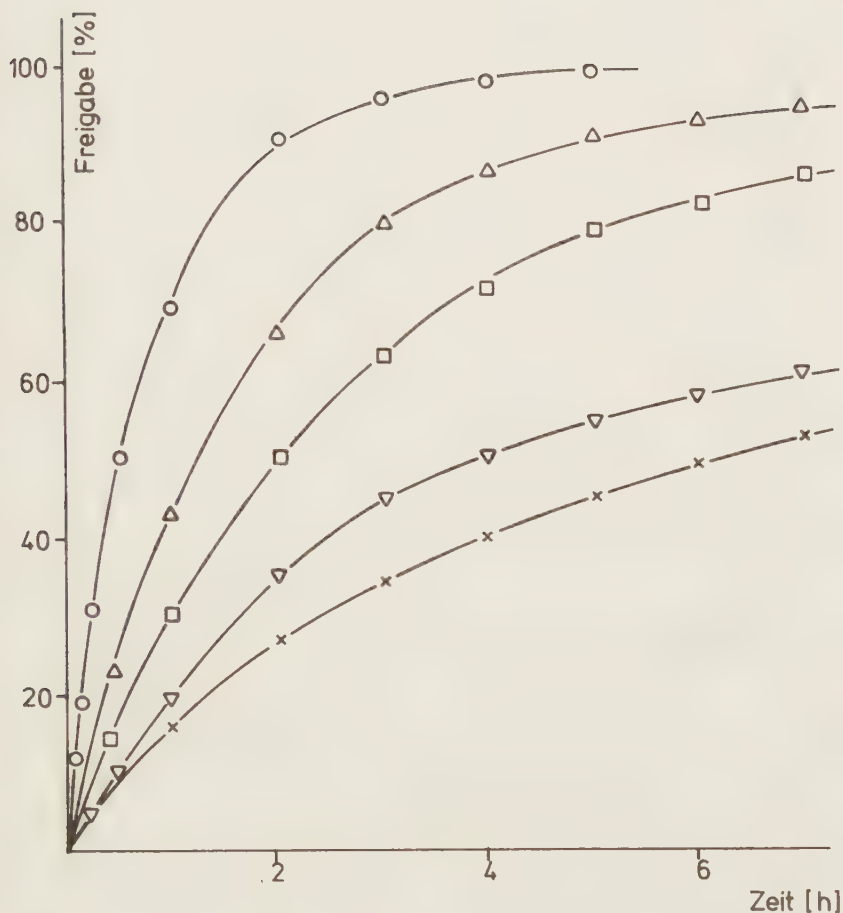


Abb. 18: Freigabe von Codein aus Kieselgel R 68 (Teilchen-
größe 100-200 μm) in Wasser bei unterschiedlichen
pH-Bedingungen in Abhängigkeit von der Zeit

—○—	Acetatpuffer	pH 4
—△—	Sörensen-Phosphatpuffer	" 5,4
—□—	"	" 6,4
—▽—	"	" 7,4
—x—	Pyrophosphatpuffer	" 9,2

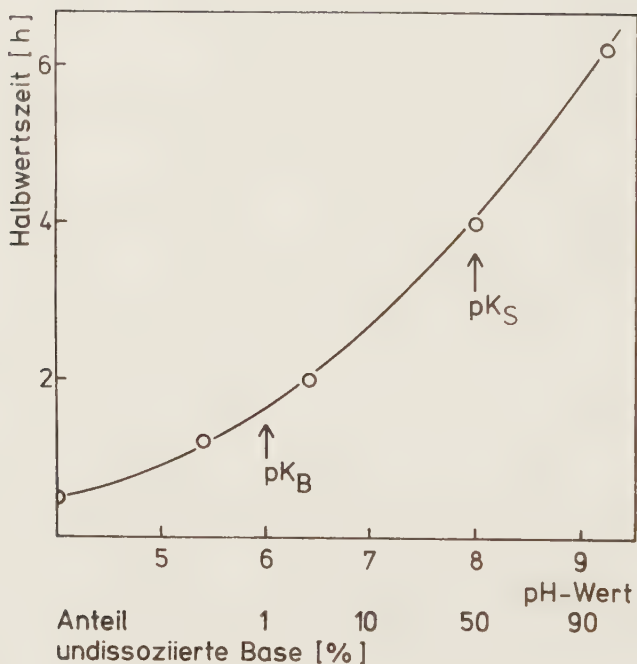


Abb. 19: Halbwertszeit der Freigabe in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration
Arzneistoff: Codein
Sorbens: R 68 (Teilchengröße 315 - 400 μm)

2.2.2 Temperatureinfluß

Neben einer Bedeutung für die arzneiliche Verwendung der Wirkstoffsorbate erlaubt die Kenntnis der Temperaturabhängigkeit Rückschlüsse auf die energetischen Verhältnisse (54) bei der Freigabe aus dem Porengerüst.

Am Beispiel der Codeinfreisetzung aus Kieselgel R 68 (Teilchengröße 315-400 μm) bei pH 7,4 (Abb.20) ist mit einer Erhöhung der Temperatur eine Beschleunigung der Wirkstoffliberation verbunden. So sinkt die Halbwertszeit von 225 Minuten bei 20°C auf 100 Minuten bei 37°C ab.

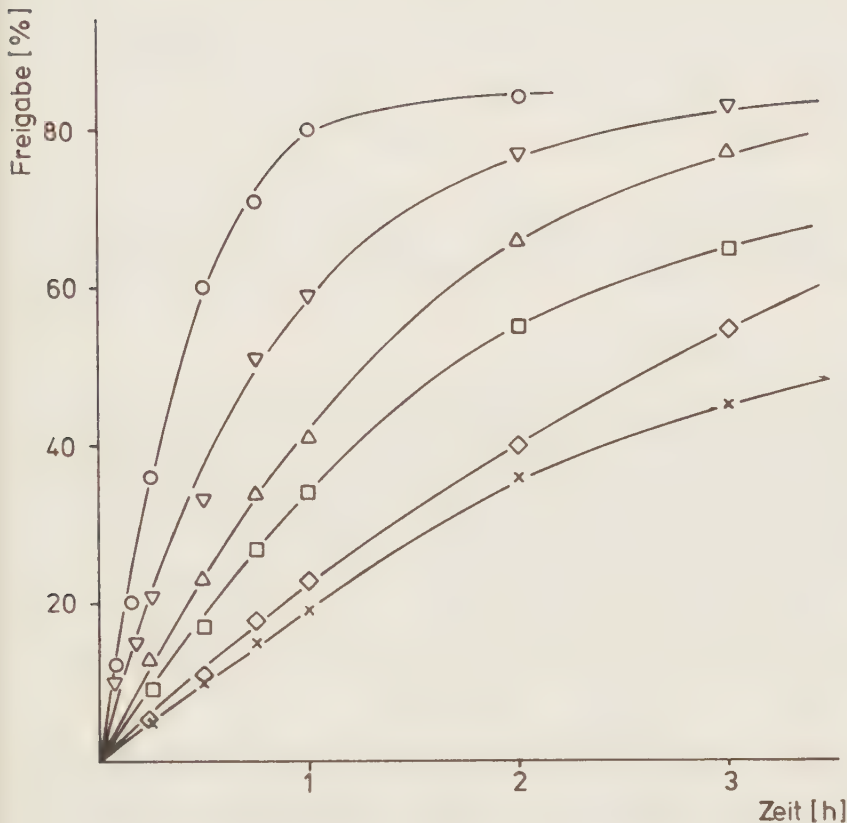


Abb. 20: Freigabe von Codein aus Kieselgel R 68 (Teilchengröße 315-400 μm) in Sörensen-Phosphatpuffer (pH 7,4) bei verschiedenen Temperaturen in Abhängigkeit von der Zeit

— x —	20°C	— △ —	56°C
— ◇ —	30°C	— ▽ —	70°C
— □ —	37°C	— ○ —	80°C

Für die Beschleunigung der Freigabeprozesse ist dabei sowohl eine Beeinflussung der Sorptionsgleichgewichte an der Oberfläche der Kieselsäuren als auch eine Veränderung des Stofftransportes im Porengerüst zu diskutieren (55).

Der quantitative Zusammenhang zwischen Freigabeverhalten und Temperaturabhängigkeit kann dabei durch die Aktivierungsenergie E ausgedrückt werden. Zu ihrer Ermittlung werden sowohl die experimentellen Diffusionskoeffizienten als auch die Geschwindigkeitskonstanten 1.Ordnung herangezogen:

Berechnung über die experimentellen Diffusionskoeffizienten:

Zwischen den Diffusionskoeffizienten D_e bei verschiedener Temperatur und der Aktivierungsenergie besteht die Beziehung (54):

$$D_e = D_o \cdot e^{-\frac{E}{RT}}$$

Diese für die Austauschprozesse von Gasen an porösen Sorbentien abgeleitete Beziehung kann auch für die Sorption gelöster Substanzen an poröser Kohle herangezogen werden (53). Da die Aktivierungsenergie von der Temperatur nur wenig abhängt und bei einer geringen Temperaturdifferenz deshalb

$$E_{T_1} \sim E_{T_2}$$

angenommen werden kann, folgt daraus in logarithmischer Form:

$$\log D_T = -\frac{E}{2,303 \cdot R} \cdot \frac{1}{T} + \log D_o$$

Aus der Auftragung der $\log D$ -Werte gegen $\frac{1}{T}$ wird eine Gerade erhalten, deren Steigung $B = -\frac{E}{2,303 \cdot R}$ zur Berechnung der Aktivierungsenergie führt (s.S. 96, Tab.12a):

$$E = -B \cdot R \cdot 2,303$$

Für Codein: $29 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
 =====

Berechnung aus den Geschwindigkeitskonstanten 1.Ordnung (56):

Hierbei wird davon ausgegangen, daß sich die Arzneistoffliberation bis zu 60 % nach einer Reaktion 1.Ordnung (mit einer Korrelation $>0,99$; s.Tab.12b, S. 96) beschreiben läßt.

Aus der ARRHENIUS-Gleichung $K = K_o \cdot e^{-\frac{E}{RT}}$ folgt:

$$\log K = -\frac{E}{2,303 \cdot R} \cdot \frac{1}{T} + \log K_o$$

Aus der Auftragung von $\log K$ gegen $\frac{1}{T}$ resultieren Geraden, deren Steigung B' mit der Aktivierungsenergie nach

$$E = - B' \cdot R \cdot 2,303$$

verknüpft ist.

Für Codein: $31 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
 =====

Der berechnete Wert ($31 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) weicht dabei nur um 6% von der aus dem Diffusionskoeffizienten ermittelten Aktivierungsenergie ($29 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) ab.

Der Vergleich von Aktivierungsenergie E mit der Sorptionswärme des Codeins (isostere Sorptionswärme) macht den Einfluß der Porenstruktur auf den Freigabeprozess auch in energetischer Hinsicht deutlich: Die Aktivierungsenergie E übertrifft mit ca. 30 kJ mol^{-1} die bei der Bindung auftretende isostere Sorptionswärme ΔH_{iso} von ca. 13 kJ mol^{-1} (Berechnung s.S. 83) bei weitem. Anscheinend wird für die Diffusion in den engen Poren des Kieselgels R 68 (Mittl.Porendurchmesser $68 \text{ \AA}$) eine hohe Aktivierungsenergie zur Überwindung von Repulsionskräften benötigt (54).

2.3 Freigabeverhalten aggregierender Substanzen

Für das Freigabeverhalten von grenzflächenaktiven Mizellbildnern ist ihr mehr oder weniger ausgeprägtes Aggregationsvermögen von besonderer Bedeutung. Dieses ist abhängig von der Kettenlänge des lipophilen Molekülanteils und von den Milieubedingungen, wobei Salzeinfluß und Temperatur eine besondere Rolle spielen.

2.3.1 Kettenlängenabhängigkeit

Am Kieselgel R 38 (Teilchengröße $200-315 \mu\text{m}$) bei 20°C durchgeführte Freigabeuntersuchungen mit Alkylpyridiniumhomo-
 logen machen den Einfluß der Alkylketten auf die Sorption deutlich (Abb.21). Die Halbwertszeit der Decylhomo-
 logen von 3 Minuten entspricht etwa dem Wert beim nicht aggregierenden

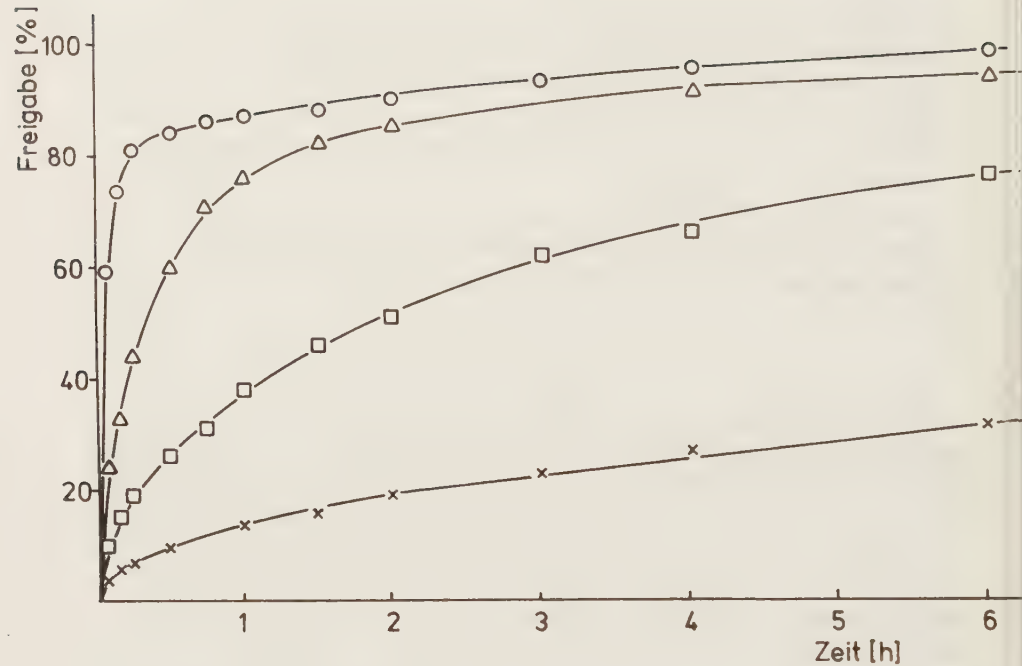


Abb. 21: Freigabeverhalten von Alkylpyridiniumhomologen aus Kieselgel R 38 (Teilchengröße 200–315 μm) in wäßrigem Milieu in Abhängigkeit von der Zeit

- Decyl-Homologen
- △— Dodecyl-Homologen
- Tetradecyl-Homologen
- x— Hexadecyl-Homologen

Codein. Über die Dodecylhomologen mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten verlangsamt sich die Arzneistoffliberation über die Tetradecylhomologen (Halbwertszeit 110 Minuten) bis zu den Hexadecylhomologen (Halbwertszeit 1018 Minuten, d.h. ca. 17 Stunden!). Zwischen dem Logarithmus der Halbwertszeit und der Kettenlänge der Alkylkomponente besteht dabei ein direkter Zusammenhang, wie aus Abb.22 hervorgeht. Danach steigt der Logarithmus der Halbwertszeit linear mit der Kettenlänge des Tensides an. Diese Gesetzmäßigkeit bestätigt sich auch bei Temperaturen von 37 und 70°C.

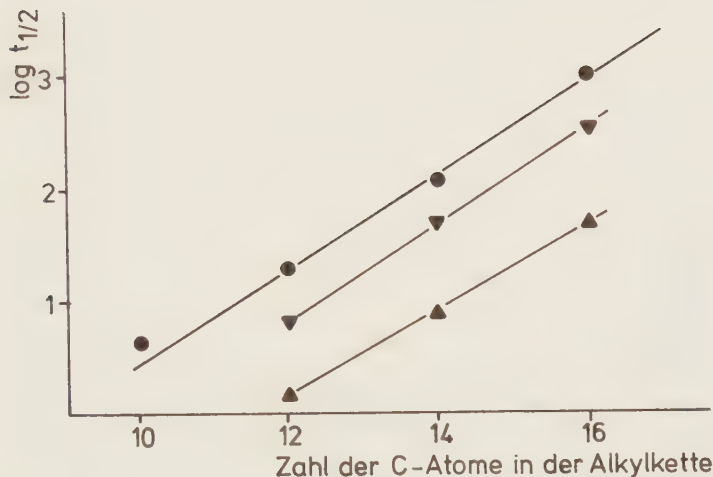


Abb. 22: Halbwertszeit $t_{1/2}$ der Freigabe von Alkylpyridinium-homologen aus Kieselgel R 38 (Teilchengröße 200 - 315 μm) in Abhängigkeit von der Kettenlänge

—●— 20°C
 —▼— 37°C
 —▲— 70°C

So wie bei Codein ist unter Zugrundelegung der Beziehung nach TIMOFEJEV eine Berechnung der Aktivierungsenergie für den Freigabeprozess bei den Alkylhomologen möglich. Dabei ergibt sich, daß die Aktivierungsenergie mit steigender Kettenlänge der Alkylpyridiniumhomologen annähernd konstant zunimmt (Abb. 23). Für die CH_2 -Gruppe folgt daraus eine durchschnittliche Steigerung der Aktivierungsenergie von $3,5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Hierbei ist sowohl ein Zusammenhang mit dem Aggregationsvermögen der Tensidionen*) als auch eine zunehmende Behinderung des Stofftransportes im Kieselgelgerüst mit steigender Kettenlänge der Alkylkomponente zu diskutieren.

*) Die Energie der Mizellbildung nimmt pro CH_2 -Gruppe im Alkylrest um $2,7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ zu (41).

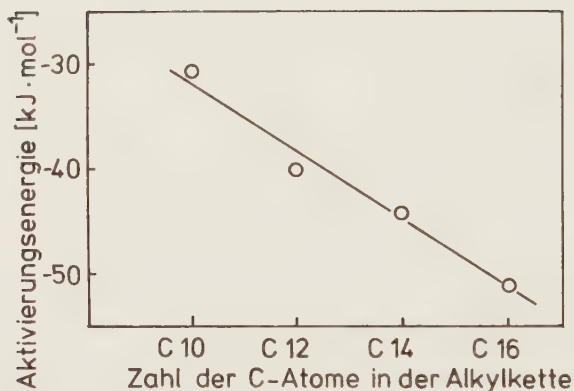


Abb. 23: Aktivierungsenergien in Abhängigkeit von der Alkylkettenlänge

2.3.2 Beeinflussung des Aggregationsvermögens

Bei aggregierenden Stoffen tritt eine Verzögerung des Freigabeverhaltens durch Beeinflussung der Aggregation auf. Dies deutet sich beim Amitriptylin, einem unter Salzeinfluß stärker aggregierenden Arzneistoff, an (Abb.24).

Entsprechende Ergebnisse findet man für die Freisetzung von Tetradecylpyridiniumchlorid aus Sorbaten, welche auf unterschiedliche Art hergestellt wurden, nämlich durch Sorption des Arzneistoffes aus Chloroform bzw. aus NaNO₃-haltiger wäßriger Lösung. In Abb.25 ist die Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid aus salzhaltigem und salzfreiem Sorbat vergleichend dargestellt. Dabei ergibt sich, daß die Freisetzung aus salzhaltigem Sorbat langsamer erfolgt als aus salzfreiem. Offensichtlich verzögert die aggregationsfördernde Wirkung der im Sorbat vorhandenen Nitrationen das Herauswandern des Arzneistoffs aus dem Gelgerüst.

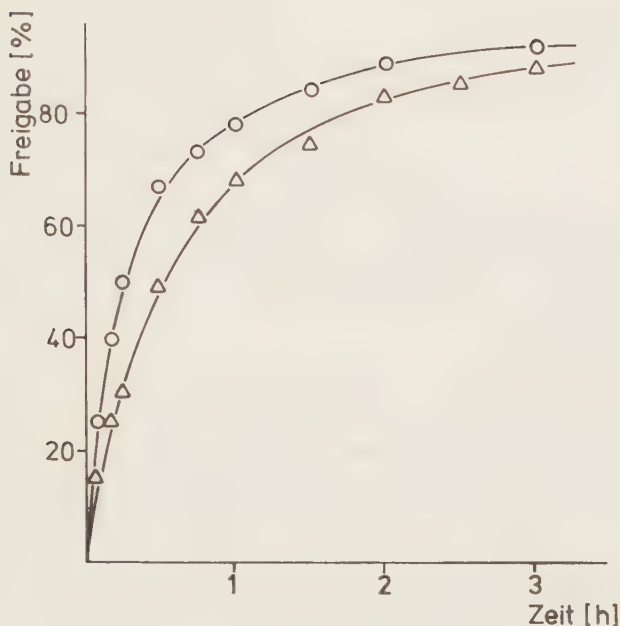


Abb. 24: Freisetzung von Amitriptylin aus Kieselgel R 38
(Teilchengröße 400-500 μm)

—○— Elutionsmittel: Wasser
—△— " 0,2 n NaCl

Neben dem Elektrolytgehalt (Abb.25) wirkt sich auch die Wasserstoffionenkonzentration und die Art des Elutionsmilieus auf die Freigabekinetik des kationischen Tensids aus (Abb. 26). Es fällt auf, daß die Freigabegeschwindigkeit in äthanolhaltiger Lösung wesentlich größer ist als bei wäßrigen Milieubedingungen. Bei letzteren bewirkt Säure- bzw. Alkalizusatz eine weitere Verzögerung gegenüber des rein wäßrigen Milieus. Wie unterschiedlich das Freigabeverhalten von Tetradecylpyridiniumchlorid sein kann, geht durch Vergleich der aus Abb. 26 ermittelten Halbwertszeiten der Freigabe hervor. In reinem Wasser (pH 4-5) beträgt sie 11 Stunden, im stärker sauren Milieu (pH ca. 2) 13 Stunden und im schwach alkalischen Milieu (pH 7-9) 18 Stunden. In 40% Äthanol verringert sie sich dagegen auf 15 Minuten.

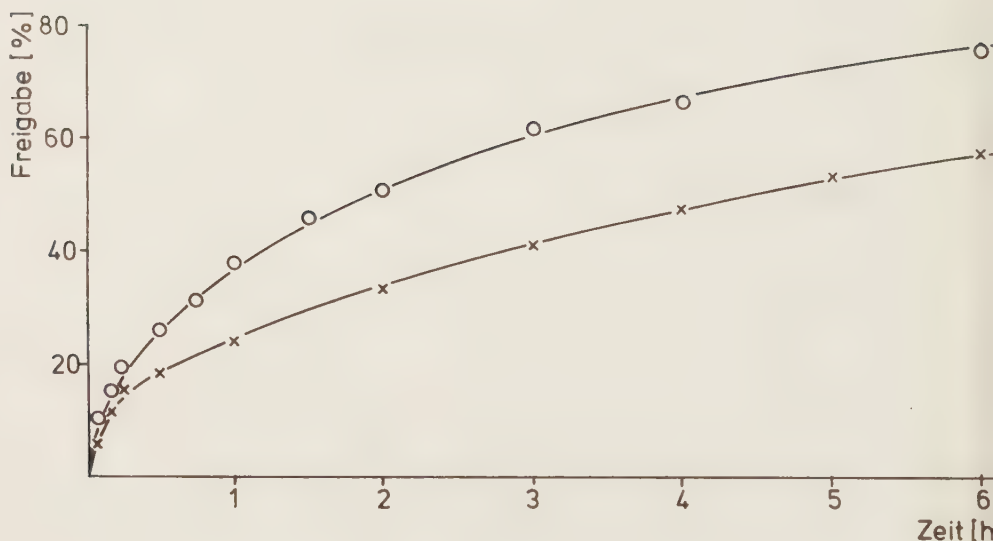


Abb. 25: Freigabegeschwindigkeit von Tetradecylpyridinium-chlorid aus Kieselgel R 38 (Teilchengröße 200 - 315 μ m) in Abhängigkeit von Einlagerungsbedingungen

- aus Chloroform eingelagert
- x— aus wäßriger 0,1 n NaNO_3 -Lösung eingelagert

Bei pH 2 (0,01 n Salzsäure) ist die Verzögerung durch eine verstärkte Aggregation der Invertseifen auf Grund der höheren Elektrolytkonzentration gegenüber dem elektrolytfreien Desorptionsmilieu bei pH 4-5 erklärbar (36). Im pH-Bereich 7-9 (eingestellt mit 0,1 n Natronlauge) wirkt sich die Verschiebung des Sorptionsgleichgewichts auf die Freigabekinetik aus. Durch Alkalisieren des Freigabemilieus mit Phosphatpuffer tritt sowohl auf Grund der aggregationsfördernden Wirkung der Puffersalze als auch auf Grund der Verschiebung des Sorptionsgleichgewichtes eine Verzögerung der Freigabe ein. Im Gegensatz zum nichtaggregierenden Codein spielt hier das Dissoziationsgleichgewicht keine Rolle. *)

*) Invertseifen sind im untersuchten pH-Bereich vollkommen dissoziiert.

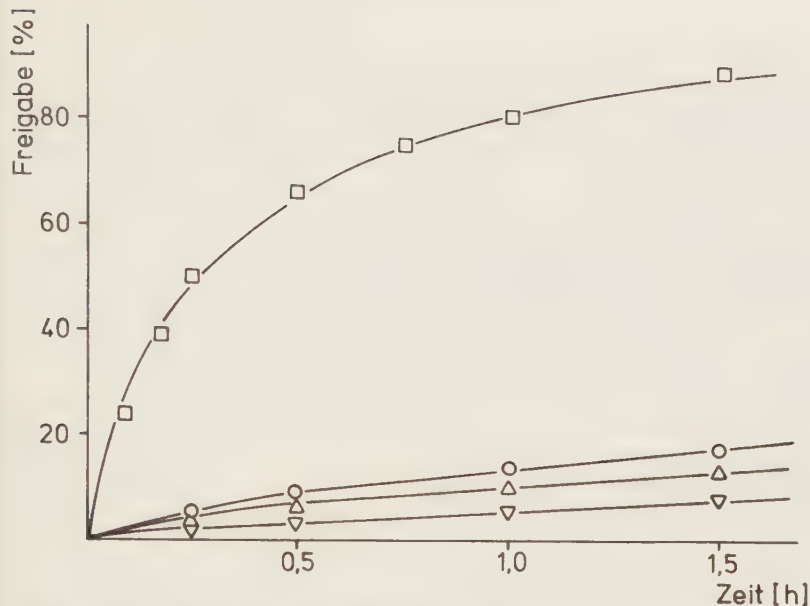


Abb. 26: Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid aus R 38 (Teilchengröße 400-500 μm) bei verschiedenen Milieubedingungen in Abhängigkeit von der Zeit

- pH 4-5 (rein wässrig)
- △— pH 2 (HCl-Zusatz)
- ▽— pH 7-9 (NaOH-Zusatz)
- Äthanol 40 Vol. %

Auch im Falle des Natriumdodecylbenzolsulfonats sinkt die Halbwertszeit der Abgabe aus Kieselgelkörnern des R 38 (Teilchengröße 100-200 μm) von 24 Minuten in wässrigen Ansätzen auf nur noch 1,5 Minuten in 40% Äthanol (Abb.27).

Diese Beschleunigung der Arzneistoffabgaben im äthanolhaltigen Medium ist vor allem mit einem Eingriff in das kolloidchemische Verhalten der Tenside zu erklären. Äthanol unterbindet in der gewählten Konzentration die Mizellbildung des Tensids (57,58,59). Damit verliert das Tensid wahrscheinlich auch seine Fähigkeit, innerhalb des porösen Gerüsts zu aggregieren, so daß in Gegenwart von Äthanol die Diffusion der einzelnen Tensidkationen durch Aggregationsvorgänge nicht mehr behindert wird.

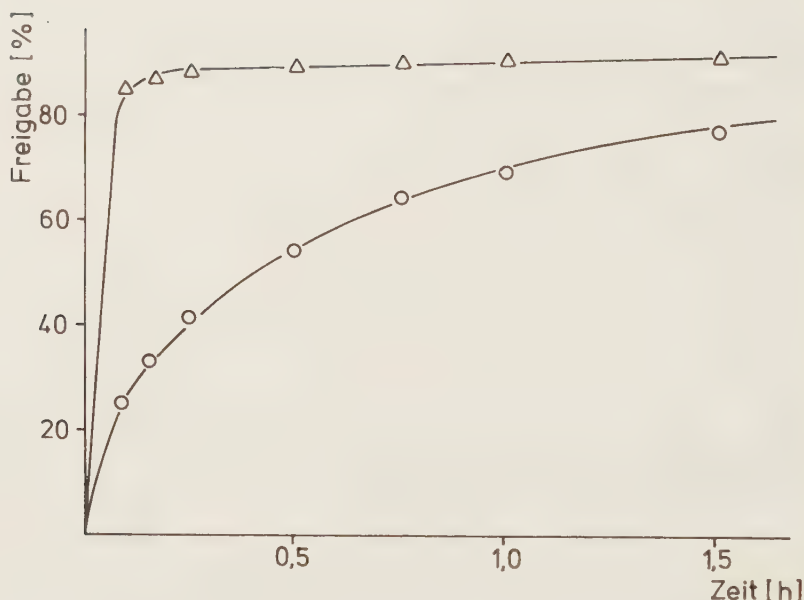


Abb. 27: Freigabe von Natriumdodecylbenzolsulfonat aus R 38 (Teilchengröße 100–200 μm) bei verschiedenen Milieubedingungen in Abhängigkeit von der Zeit

—○— Wasser pH 6–7
—△— Äthanol 40 Vol.%

An porenfreien Oberflächen der Kieselsäure (Aerosil 200) erfolgt nach Einbringen der Sorbate des Natriumdodecylbenzolsulfonats eine spontane Desorption, da das Aniontensid im Wasser keine Bindung mit der Kieselsäuroberfläche eingeht. Die zeitliche Verzögerung der Arzneistoffabgabe in wässrigem Milieu kann deshalb ausschließlich auf das Aggregationsverhalten der Tenside innerhalb des Kieselgelgerüsts zurückgeführt werden.

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß das Freigabeverhalten weniger von Wechselwirkungen mit der Gerüstsubstanz (z.B. hydrophobe Bindungen) als vielmehr von der Aggregation der Tenside innerhalb des Porengerüsts nach Eindringen von Wasser bestimmt wird.

In Äthanolischem Milieu ist ferner eine Verschiebung des Sorptionsgleichgewichts der Invertseife durch Konkurrenz des Äthanolis um Sorptionsstellen an der Kieselgeloberfläche zu diskutieren (45,60).

Tab. 6 gibt eine kurze Zusammenstellung der Einflußgrößen, die sich auf die Freigabegeschwindigkeit von Codein und Invertseifen aus porösen Kieselsäuren auswirken können.

Einflußgrößen	Arzneistoffliberation von	
	Codein	Invertseifen
Erhöhung der H^+ -Konzentration	beschleunigt	*
Salzzusatz (Nitrat, Phosphat)	*	verzögert
Desaggregierende Substanzen (Äthanol)	—	beschleunigt
Verlängerung der Alkylketten	—	verzögert
Temperaturerhöhung	beschleunigt	beschleunigt
* geringer Einfluß		

Tab. 6: Zusammenfassung wichtiger Einflußgrößen für die Freisetzungsgeschwindigkeit von Codein und Invertseifen

IV. Spezielle Unterschiede im Sorptionsverhalten zwischen kugelförmigen und anisometrischen Kieselgelen

Die Adsorption von Arzneistoffen an Kieselgele und der zeitliche Verlauf der Wirkstoff-Freigabe aus Kieselgelsorbaten werden von Grenzflächenreaktionen an inneren und äußeren Oberflächen der Kieselgele und vom räumlichen Aufbau der porösen Träger bestimmt. Während sich verschiedene Milieubedingungen vor allem auf die Bindungsvorgänge an den Grenzflächen auswirken (37,43), ist von der geometrischen Struktur der Hohlraumssysteme ein ausgeprägter Einfluß auf den Stofftransport (Diffusion) und den Zugang zu den Sorptionsstellen zu beobachten (61).

Hierbei zeigt sich, daß auch die Herstellungsmethode der Kieselgele einen entscheidenden Einfluß auf Sorption und Desorption von Arzneistoffen ausübt. In diesem Zusammenhang erweisen sich die zur Normierung der Hohlraumstruktur herangezogenen Parameter (siehe Tab. 1) als ungenügend zur Beschreibung der Kieselgelstruktur. Gravierende Unterschiede im Sorptionsverhalten zwischen der A- und R-Reihe bei gleichen oder ähnlichen Strukturparametern lassen auf einen spezifischen Aufbau der Hohlraumstruktur schließen, der durch die Strukturparameter allein nicht erkannt werden kann.

Diese Unterschiede treten bei der Sorption ausgewählter Arzneistoffmodelle deutlich hervor.

1. Gegenüberstellung der A- und R-Typen

In Tab.7 sind die Sättigungssorptionswerte von 3 verschiedenen Arzneistoffen an porösen Kieselsäuren der A- und R-Reihe gegenübergestellt.

Codein

In wäßrigem Milieu (pH ca.9,5) steigt die pro Flächeneinheit sorbierte Menge Codein - unabhängig von der Herkunft der Kieselgele - mit Vergrößerung des mittleren Porendurchmessers

Arzneistoff	Kieselgele von 30 - 100 Å PorengröÙe						nicht porös
	A 30	R 38	R 45	A 60	R 68	A 100	
<u>Codein</u> H ₂ O, pH 9,5 CCl ₄	<u>1,2</u>	1,4	1,55	<u>1,6</u>	1,65	<u>1,7</u>	2,2
	<u>0,15</u>	1,65	0,25	<u>1,85</u>	1,8	<u>2,2</u>	2,35
<u>Tetradecylpyridinium-</u> <u>chlorid</u> NaNO ₃ (0,1n in H ₂ O) CHCl ₃	<u>0,5</u>	2,15	2,8	<u>2,4</u>	1,8	<u>4,5</u>	5,5
	<u>1,0</u>	1,15	1,3	<u>1,6</u>	1,25	<u>2,0</u>	1,5
<u>Natriumdodecylbenzol-</u> <u>sulfonat</u> CHCl ₃ CCl ₄	<u>0,45</u>	0,5	0,75	<u>1,05</u>	0,75	<u>1,5</u>	1,3
	<u>0,2</u>	0,65	0,005	<u>1,85</u>	0,15	<u>3,05</u>	3,4

Tab. 7: Sättigungssorptionswerte von Arzneistoffen an Kiesel säuren unterschiedlicher Porenstruktur; Angabe der sorbierten Mengen in $\mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$
A-Typen: anisometrisch R-Typen: kugelförmig

leicht an (Tab.7). Die Belegungsdichte strebt dabei dem Sättigungswert an porenfreier Kieselsäure von $2,2 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ zu.

In unpolarem Tetrachlorkohlenstoff treten dagegen deutliche Unterschiede im Sorptionsverhalten zwischen den anisometrischen und den kugelförmigen Kieselgelen auf. Bei den A-Typen erhöht sich mit steigendem mittleren Porendurchmesser die sorbierte Arzneistoffmenge von $0,15 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ bei A 30 auf $1,85 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ bei A 60 und strebt mit $2,5 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ bei A 100 einem Wert zu, der auf eine Reaktion aller funktionellen Gruppen an inneren und äußeren Oberflächen schließen läßt. (Dies ergibt sich aus dem Sorptionswert der kolloidalen Kieselsäure Aerosil mit $2,35 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$.)

Die kugelförmigen Kieselgele weichen bei kleinem Porendurchmesser von diesem Verlauf ab: So bindet bereits das Präparat R 38 mit $1,65 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ eine Arzneistoffmenge, die an das Sorptionsvermögen des anisometrischen A 60 heranreicht. Das größerporige R 45 dagegen zeigt mit $0,25 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ einen auffällig niedrigen Sorptionswert. Nur bei R 68 läßt sich der Sorptionswert von $1,8 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ mit jenem des anisometrischen A 60 vergleichen.

Tetradecylpyridiniumchlorid

Die Milieubedingungen bei Einlagerung der Invertseife aus Wasser sind durch Zugabe von Natriumnitrat (0,1 molar) so gewählt, daß an die frei zugängliche Oberfläche porenfreier kolloidaler Kieselsäure eine starke Sorption über hydrophobe Bindung erfolgt (Tab. 7) (62). Eine mit diesem Standard vergleichbare Belegung wird nur beim großporigen A 100 mit $4,5 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ erzielt. Die niedrigste Belegungsdichte weist wiederum das kleinporige A 30 mit $0,5 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ auf, während am Präparat R 45 ein hoher Sättigungssorptionswert von $2,8 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ erreicht wird, welcher sogar die Sättigungssorption der größerporigen Kieselgele A 60 ($2,4 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$) und R 68 ($1,8 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$) übertrifft.

Aus Lösungen des Arzneistoffes in Chloroform erhöhen sich die Sorptionswerte mit steigendem Porendurchmesser von $1,0 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ bei A 30 auf das Doppelte bei A 100 ($2,0 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$).

Das kugelförmige Kieselgel R 68 weicht mit nur $1,25 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ von der mit zunehmendem Porendurchmesser ansteigenden Belegung der Kieselgele ab.

Natriumdodecylbenzolsulfonat

Das anionische Tensid Natriumdodecylbenzolsulfonat, welches in wäßrigen Dispersionen keine Bindung an die negativ geladenen Oberflächen von Kieselsäuren erfährt (37), wird aus organischen Flüssigkeiten, wie Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform, an die Kieselsäuren gebunden.

Besonders im unpolaren Tetrachlorkohlenstoff ist eine ausgeprägte Abhängigkeit der Sorption von der Kieselgelstruktur festzustellen, wobei drastische Unterschiede zwischen den gefällten anisometrischen Kieselgelen und den polymerisierten kugelförmigen Chargen auftreten (Tab. 7). So sinkt die Sättigungssorption von $0,9 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ bei A 30 auf $0,65 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ bei R 38 ab. Das Kieselgel R 45 nimmt schließlich keinen Arzneistoff mehr in das Innere der Porenstruktur auf. Der geringe Sorptionswert von $0,005 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ entspricht hierbei nur noch dem Aufbau von Sorptionsschichten an der äußeren Oberfläche der Kieselgelkugeln. Auch R 68 sorbiert mit $0,15 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ sehr wenig Tensid, wenn man mit der Bindung an die Präparate A 60 ($1,85 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$) und A 100 ($3,05 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$) vergleicht. Die Belegungsdichte wie bei kolloidaler Kieselsäure ($3,4 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$) wird jedoch von keinem der untersuchten Kieselgele erreicht.

In Gegenwart von Chloroform ist das Sorptionsverhalten von Natriumdodecylbenzolsulfonat ähnlich wie das von Tetracyclpyridiniumchlorid. In diesem Lösungsmittel nimmt die Belegungsdichte mit Vergrößerung des Porendurchmessers zu. Lediglich R 68 weist mit $0,75 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ wiederum einen etwas niedrigeren Wert auf als das gefällte Kieselgel A 60 mit $1,05 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$.

Zeitlicher Verlauf der Wirkstoffabgabe

Die Wirkstoff-Freigabe aus Sorbaten des Tetradecylpyridiniumchlorids verläuft bei den anisometrischen Teilchen der A-Chargen völlig anders als bei den Kieselgelen der R-Typen. Dies geht aus dem Vergleich der Halbwertszeiten bei der Freigabe von Invertseife in wäßrigem Milieu hervor (Tab. 8):

A-Reihe	HWZ (min)	R-Reihe	HWZ (min)
30	60	38	66
60	4	45	270
100	2,5	68	2100

Tab. 8: Halbwertszeit (HWZ) der Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid aus Kieselgelen der A- und R-Reihen

In der Reihe der gefällten Kieselgele, den A-Typen, sinkt die Halbwertszeit mit steigendem mittleren Porendurchmesser von A 30 mit 60 Minuten auf 4 Minuten bei A 60 und 2,5 Minuten bei A 100 ab.

Bei den kugelförmigen Teilchen hat nur das kleinporige R 38 ein Freigabeverhalten, das sich mit jenem des im Porendurchmesser ähnlichen gefällten Präparat A 30 vergleichen läßt. Bei einer Halbwertszeit von 66 Minuten ist hierbei noch zu berücksichtigen, daß infolge des etwas größeren Korndurchmessers der R-Chargen (100-200 μm) gegenüber den A-Kieselgelen (65-125 μm) eine geringfügige Freigabeverzögerung zu erwarten ist (53).

Anders als bei den A-Typen verlangsamt sich aber bei den kugelförmigen Kieselgelen die Arzneistoff-Freigabe mit zunehmendem Porendurchmesser. R 45 weist bereits eine Halbwertszeit von 270 Minuten auf, während R 68 schließlich erst nach über einem Tag (2100 Minuten) die Hälfte des Wirkstoffes an die Desorptionsflüssigkeit abgibt.

2. Diskussion der Sorptionsunterschiede

2.1 Anisometrische Kieselgele

Die Aufnahme der Wirkstoffe Codein, Tetradecylpyridiniumchlorid und Natriumdodecylbenzolsulfonat aus verschiedenen Lösungsmitteln folgt bei den anisometrischen Kieselgelen ähnlichen Gesetzmäßigkeiten: Mit zunehmender Porengröße wird die innere Oberfläche für die Arzneistoffe besser zugänglich (Tab. 7). Dies ist ohne weiteres mit einem Porenausschlußeffekt, vor allem bei den kleinporigen Teilchen des A 30 zu erklären, da der mittlere Porenradius mit $15 \text{ \AA}$ bereits in der Größenordnung der Moleküldimensionen liegt. So weist Codein einen Durchmesser von etwa $11 \text{ \AA}$ auf (63), während die Tensidionen bei paralleler senkrechter Anordnung Sorptionschichten von ca. $16 \text{ \AA}$ bei Natriumdodecylbenzolsulfonat und ca. $20 \text{ \AA}$ bei Tetradecylpyridiniumchlorid aufbauen (64).

Beim Vergleich der Sorptionswerte für Codein fällt auf (Tab. 7), daß aus wäßrigem Milieu an das kleinporige A 30 mit $1,5 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ etwa die zehnfache Menge gegenüber der Einlagerung aus Tetrachlorkohlenstoff gebunden wird. Demgegenüber werden in den großporigen Präparaten in wäßrigen Dispersionen (pH 9,5) geringere Sorptionswerte als in Tetrachlorkohlenstoff erreicht. Diese gegenläufige Änderung der Sorptionseigenschaften in Abhängigkeit vom Porendurchmesser ist mit den unterschiedlichen Sorptionsmechanismen in Gegenwart der genannten Lösungsmittel zu erklären. Aus Tetrachlorkohlenstoff wird der Arzneistoff sehr fest über Wasserstoffbrücken unmittelbar an diskrete Sorptionsstellen, die Silanolgruppen der Kieselsäureoberflächen, gebunden (65).

In diesem Zusammenhang ist interessant, daß das UV-Spektrum eines Codein-Sorbats in Tetrachlorkohlenstoff den gleichen Verlauf zeigt wie in Wasser und Chloroform; das Spektrum von Codein allein in Tetrachlorkohlenstoff dagegen erfährt eine deutliche Änderung (Abb.28). In diesem unpolaren Milieu ist das Minimum bei 267 nm verschwunden, und anstelle des Maximums bei $284,5 \text{ nm}$ tritt nur noch eine ausgeprägte Schul-

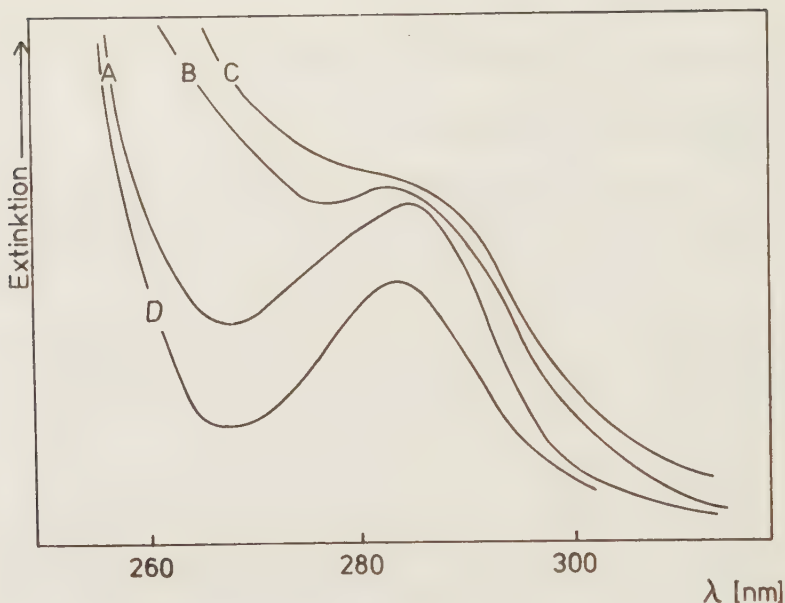


Abb. 28: UV-Spektren von gelöstem und sorbiertem Codein
A = Chloroformlösung
B = Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform-Lösung (8+2)
C = Tetrachlorkohlenstofflösung
D = Sorbat in Tetrachlorkohlenstoff dispergiert

ter auf. Bei Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform wird ein kontinuierlicher Übergang der beiden Spektren beobachtet.

Offensichtlich wirken sich Solvatisierungsmöglichkeiten der Codeinbase stark auf die Lichtabsorption aus. In protischen Lösungsmitteln, wie Wasser, Äthanol und Chloroform, sind Wechselwirkungen mit dem Wasserstoffatom möglich, die sogar bis zu einer teilweisen Protonisierung der Base führen können. Im aprotischen Tetrachlorkohlenstoff dagegen ist diese Wechselwirkung nicht möglich. Die geringe Solvatisierung zeigt sich in einem veränderten UV-Spektrum und in einer geringeren Stabilität des Codein in Tetrachlorkohlenstoff. *)

*) Die chemisch und physikalisch ähnliche Morphinbase ergibt ganz analoge Befunde.

Das UV-Spektrum des Codeinsorbats, das ebenfalls die für das Kation typische Absorptionsbande aufweist, läßt darauf schließen, daß die Codeinbase eine über eine formale H-Brücke hinausgehende Protonisierung durch die Kieselsäureoberfläche erfährt. Diese starke Bindung an die kieselgelgrenzfläche bestätigen auch IR-Untersuchungen (46).

Eine laterale Verschiebung von Codeinmolekülen auf andere Sorptionsstellen ist bei den gegebenen Milieubedingungen energetisch ungünstig, da jede Veränderung der Positionen des fest gebundenen Codein-Moleküls die Winkel der Wasserstoffbrücken zwischen Kieselsäureoberfläche und Arzneistoffmolekül und damit die Bindungsverhältnisse ändert (66,67,68). Deshalb vermögen wahrscheinlich fest gebundene Codein-Moleküle an Verengungen des Porengerüsts das weitere Vordringen von Arzneistoffmolekülen in das Innere der Körner zu verhindern. Die notwendige Aktivierungsenergie zur seitlichen Verschiebung der Codeinmoleküle läßt sich jedoch durch Zuführen von thermischer Energie aufbringen, wie die Zunahme der Sorptionswerte mit steigender Temperatur zeigt.*)

Im wäßrigen Milieu dagegen beruht die Bindung des Codeins auf elektrostatische Wechselwirkungen mit der gut hydratisierten negativ geladenen Kieselsäureoberfläche. Sie werden dabei in der elektrischen Doppelschicht an der Grenzfläche aufgenommen. Anders als in Tetrachlorkohlenstoff, wo eine diskrete Bindung des Codeins über Wasserstoffbrücken an einzelne Silanolgruppen vorliegt, befinden sich die Codeinkationen nun in einem lateral annähernd homogenen elektrischen Ladungsfeld (69). Eine seitliche Verschiebung der Arzneistoffionen dürfte dabei nur auf einen geringen Widerstand stoßen; dies gilt um so mehr, als auch nach Einbau von organischen Gegenionen in die elektrische Doppelschicht noch Wassermoleküle unmittelbar an der Festkörperoberfläche gebunden sein können (70). Unter diesen Voraussetzungen vermögen Codeinkationen Engstellen im Porengerüst durch seitliche Verschiebung zu passieren und erreichen so eine höhere Belegung innerer Oberflächen an kleinporigem Material, als dies im unpolaren Tetrachlorkohlenstoff der Fall ist.

*) Sorptionswert für Codein am A 30 bei 20°C 0,15 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$,
bei 60°C 0,25 $\mu\text{mol}/\text{m}^2$

Der im Tetrachlorkohlenstoff diskutierte Ausschlußeffekt tritt beim Kieselgel A 60 bereits deutlich zurück. Am Kieselgel A 100 wird eine ähnlich hohe Belegungsdichte wie an kolloidaler Kieselsäure Aerosil 200 erreicht. Dieses Sorptionsverhalten der anisometrischen Kieselgele kann mit einer gleichmäßigen Verteilung der Poren an den Bruchflächen der anisometrischen Teilchen erklärt werden.

Der zeitliche Verlauf der Wirkstoff-Freigabe aus Kieselgelsorbaten des Tetradecylpyridiniumchlorids läßt erkennen, daß die Porenstruktur einen starken Einfluß auf die Austauschprozesse hat. Während die größerporigen Kieselgele A 60 und A 100 den Wirkstoff relativ schnell abgeben, tritt am kleinerporigen Kieselgel A 30 eine starke Verzögerung auf. Dies dürfte auf eine Behinderung der freien Diffusion im Kieselgel zurückzuführen sein, wie sie auch bei poröser Aktivkohle diskutiert wird (61).

2.2 Kugelförmige Kieselgele

Das von den anisometrischen gefällten Kieselgelen stark abweichende Sorptionsverhalten und der unerwartet langsame Verlauf der Wirkstoffliberation bei den kugelförmigen Kieselgelen deuten auf einen anderen Aufbau dieser Kieselgelgerüste hin. Es ist anzunehmen, daß bei den kugelförmigen Kieselgelen die verschiedenen Porengrößen nicht statistisch über das Volumen verteilt sind. Vielmehr scheint bei diesem Material eine vom Radius der Kieselgelkörner abhängige Porengrößeverteilung vorzuliegen.

Nimmt man dabei an, daß - vor allem an der Oberfläche der Kieselgelkörner - Poren einer ganz bestimmten Größe (evtl. auch Gestalt) vorhanden sind, dann lassen sich die beobachteten Sorptionseffekte und die Abgabekinetik erklären. Die schon bei Codein stark verminderte Sorption an Kieselgel R 45, insbesondere aber der völlige Ausschluß von Natriumdodecylbenzolsulfonat vom Inneren der Kieselgelkörner - jeweils bei der Reaktion in Tetrachlorkohlenstoff - weisen auf einheitliche Poren an der Oberfläche hin.

Die Diskussion dieser Ausschlußeffekte hat vom Sorptionsmechanismus in Tetrachlorkohlenstoff auszugehen: Ähnlich wie Codein werden die Ionenpaare des Natriumdodecylbenzolsulfonats in diesem Milieu eine starke Bindung an diskrete Sorptionsstellen an der Kieselgelgrenzfläche erfahren. Erfolgt die Bindung an den Eingängen der Poren, die an der Oberfläche der kieselgelteilchen in das Korninnere führen, so verhindern diese fest sorbierten Ionenpaare das weitere Vordringen von Arzneistoff in das Kieselgel. Der ausgeprägte Ausschlußeffekt bei dem Aniontensid könnte auch im Zusammenhang mit einer gegenseitigen Assoziation adsorbierter Tensidionenpaare über ihre Kohlenwasserstoffketten stehen.

Die Aufnahme von Natriumdodecylbenzolsulfonat in kugelförmiges Kieselgel mit kleinerem oder größerem mittleren Porendurchmesser (R 38 und R 68) steht zu einem solchen "Verschlußmechanismus" in keinem Widerspruch. Beim kleinporigen Material (R 38) dürfte eine Fixierung von Ionenpaaren an der Grenzfläche, vor allem die gegenseitige Assoziation von Kohlenwasserstoffketten sterisch stark behindert sein.

In Lösungsmitteln, welche - wie z.B. Chloroform - zu einer stärkeren Solvation des Arzneistoffes bzw. der Festkörpergrenzfläche befähigt sind (71), scheinen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen, wie sie bei der Adsorption des Codeins in wäßrigem Milieu diskutiert wurden: Durch Lösungsmittelmoleküle in der Solvathülle der gelösten Teilchen und der Festkörperoberfläche wird die feste Fixierung des Arzneistoffs auf bestimmte Sorptionsstellen der Kieselgele behindert. Damit vermag der Wirkstoff durch laterale Verschiebung in der Sorptionsschicht enge Poren im Kieselgelgerüst zu passieren.

Die außergewöhnlich starke Verzögerung der Wirkstoffliberation mit zunehmendem mittleren Porendurchmesser der R-Kieselgele (bei annähernd gleicher Teilchengröße wie die anisometrischen Kieselgele) ist ebenfalls auf die unterschiedliche Verteilung der Porengrößen an der Kornoberfläche und im Korninneren zurückzuführen. Insbesondere bei R 68 mit einem mittleren Porendurchmesser von $68 \text{ \AA}$ ist zu vermuten, daß an der Kornoberfläche - als Folge der Reaktionsbedingungen bei der Synthese (20) - nur wenige, relativ kleine Poren in das Innere des Kieselgelgerüsts führen.

Ein Beweis für die vom Radius abhängige Verteilung der Porengrößen bei den kugelförmigen Kieselgelen (R 45 und R 68) kann durch Untersuchung des Sorptionsverhaltens und der Arzneistoffliberation nach grober Zerstörung der Kieselgelkugeln erbracht werden.*)

Am zerriebenen Kieselgel R 45 ist der Porenausschlußeffekt bei der Sorption von Natriumdodecylbenzolsulfonat nicht mehr festzustellen. Mit $0,7 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ nähert sich der Sorptionswert jenem vergleichbarer anisometrischer Präparate (Tab. 7). Auch die Arzneistoff-Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid aus R 68 kann durch grobe Zerstörung der Kieselgelkugeln erheblich beschleunigt werden (Abb. 29). Hierbei hat die Teilchengröße der zerstörten Kugeln noch einen deutlichen Einfluß auf das Freigabeverhalten: So zeigt die Korngrößefraktion von 160–215 μm eine Halbwertszeit von 30 Minuten. Die Halbwertszeit sinkt auf 5 Minuten ab, wenn eine Korngröße von 100–160 μm zu den Untersuchungen herangezogen wird.

Die Befunde lassen darauf schließen, daß nach grober Zerstörung der Kieselgelkugeln eine Textur zugänglich wird, die - ähnlich wie bei den anisometrischen Teilchen - eine statistische Verteilung der verschiedenen Porengrößen über die Bruchoberflächen aufweist.

Dies hat auch Konsequenzen für die der Arzneistoffliberation zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten, deren Erfassung für einen gezielten Einsatz der porösen Trägermaterialien bei der Arzneiformung von erheblichem Interesse ist.

So kann bei intakten, kugelförmigen Kieselgelen (Teilchengröße 315–400 μm) der Verlauf der Wirkstoffliberation - für Codein am R 68 und für Tetradecylpyridiniumchlorid am R 38 - bis zu 70% quantitativ beschrieben werden (Abb. 30),

*) Hierzu wurden Korngrößefraktionen von 315–400 μm Durchmesser der Kieselgele R 45 und R 68 durch vorsichtiges Zerreiben zerkleinert und die Siebfraktion 100–160 μm - entsprechend der Korngröße der bisher beschriebenen Kieselgele (Tab.1) - zu den Untersuchungen herangezogen.

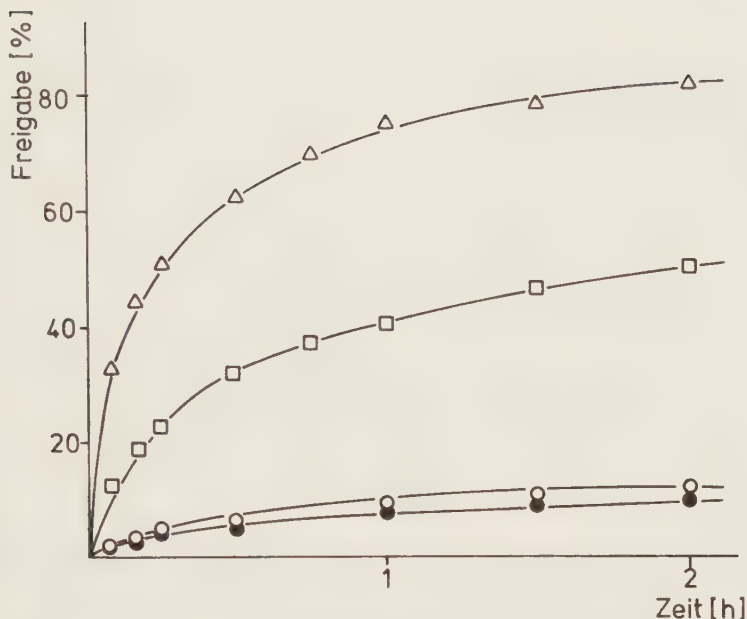


Abb. 29: Freigabe von Tetracyclpyridiniumchlorid aus kugelförmigem Kieselgel R 68 in wäßrigem Milieu in Abhängigkeit von der Zeit

Kieselgelkörner		Kornfraktion
—△—	zerrieben	100-160 μm
—□—	zerrieben	160-200 μm
—●—	intakt	315-400 μm
—○—	intakt	100-200 μm

wenn man davon ausgeht, daß die Geschwindigkeit der Desorption von der Diffusion in äußeren Schichten der Kieselgelkörner bestimmt werden (64).*)

*) Formel nach Crank:

$$Q_t(\%) = 1 - \frac{6}{\pi^2(r_2^2 + r_1 \cdot r_2 + r_1^2)} \sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{r_1 \cos n\pi - r_2}{n} \right)^2 \exp. \frac{-D_e n^2 \pi^2 t}{(r_1 - r_2)^2}$$

$Q_t(\%)$ = freigesetzte Menge zur Zeit t

D_e = experimenteller Diffusionskoeffizient

r_1 = äußerer Kugelradius

r_2 = innerer Kugelradius

n = Zahl der Summationsschritte (im Rechenprogramm n = 50)

Den Berechnungen liegen dabei experimentell ermittelte Diffusionskoeffizienten D_e der Arzneistoffe bei der Freigabe aus anisometrischem Kieselgel (A 30) und die äußeren Radien der Kieselgelkugeln (r_1) zugrunde.

Experimentelle und berechnete Daten stimmen bei beiden Kieselgelen dann am besten überein, wenn eine gleiche Dicke der geschwindigkeitsbestimmenden Schicht ($r_1 - r_2 = \text{ca. } 85\text{--}90 \mu\text{m}$; r_2 "innerer" Radius der Kugeln) angenommen wird.

Die Abweichungen der Kurven bei Freisetzungsraten über 70% lassen sich damit erklären, daß für die restlichen Arzneistoffmengen in zunehmendem Ausmaß Diffusionsprozesse im Kugelinneren Einfluß auf die Arzneistoffliberation nehmen.

Nach grober Zerstörung der Kieselgelkugeln ändern sich neben den Halbwertszeiten der Freigabe auch die Freigabecharakteristiken.

So läßt sich z.B. die Desorption von Tetradecylpyridiniumchlorid aus grob zerriebenem Kieselgel R 68 (Ausgangsgröße $315\text{--}400 \mu\text{m}$, Siebfraktion $100\text{--}160 \mu\text{m}$) nun annähernd mit einer quadratischen Wurzelfunktion beschreiben.*)

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Verfolgung der Sorption aus flüssiger Phase, insbesondere der zeitliche Verlauf des Stoffaustausches Informationen zur Aufklärung der Struktur anorganischer Trägermaterialien liefert. So ergeben sich im Gegensatz zur Stickstoffadsorption Hinweise auf eine radiale Abhängigkeit der Porengrößenverteilung bei den kugelförmigen Kieselgelen. Auf Grund der vorliegenden Befunde ist auf einen Aufbau der Kieselgel-Kugeln zu schließen, bei welchem die kleineren (bzw. eine geringere Zahl) Poren eine äußere Hülle um das Porengerüst im Inneren bilden. Für die Wirkstoffliberation ist dabei von ausschlaggebender Bedeutung, daß der zeitliche Verlauf von diesen äußeren Schichten geprägt wird und keine Beziehung zum mittleren Porendurchmesser hat.

*) $Q_t = 152 \cdot t^{-0,44}$ Korrelationskoeffizient 0,993 (73)

Q_t = freigesetzte Menge zur Zeit t

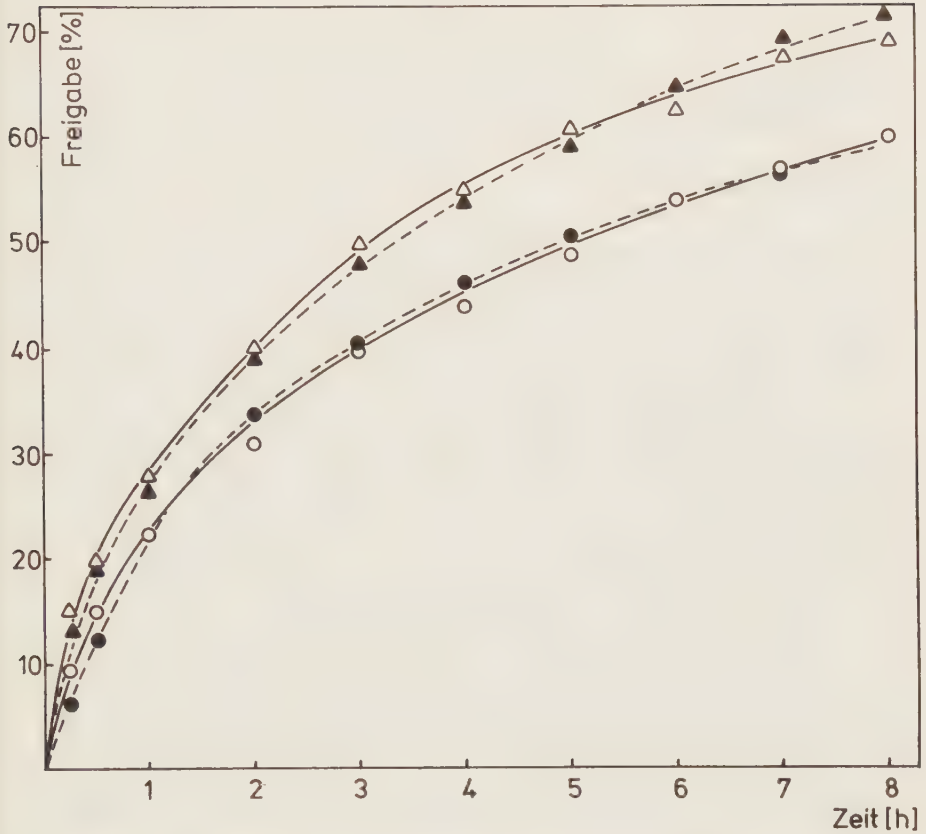


Abb. 30: Vergleich zwischen experimentellem und berechnetem zeitlichen Verlauf der Wirkstoff-Freigabe aus kugelförmigen Kieselgelen (R-Charge)

Tetradecylpyridiniumchlorid aus R 38 (315-400 μm)

—○— experimentelle Werte

—●— berechneter Verlauf

$$D_e = 2 \cdot 10^{-10} \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-2}; \quad r_1 = 180 \mu\text{m} \\ r_2 = 90 \mu\text{m}$$

Codein aus R 68 (315-400 μm)

—△— experimentelle Werte

—▲— berechneter Verlauf

$$D_e = 1,8 \cdot 10^{-10} \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-2}; \quad r_1 = 180 \mu\text{m} \\ r_2 = 95 \mu\text{m}$$

V. Einsatz von porösen Kieselsäuren zur Steuerung der Wirkstoff-Freigabe

1. Verzögerung

Die Ergebnisse der Desorptionskinetik zeigen, daß poröse Kieselsäuren zur Verzögerung der Arzneistoff-Freigabe unter Berücksichtigung der Hohlraumstruktur des Sorbens, der Grenzflächenreaktion der Reaktanten sowie des Aggregationsverhaltens der Arzneistoffe eingesetzt werden können.

Die Freigabekinetik amphiphiler Wirkstoffe wird in erster Linie durch das Aggregationsverhalten bestimmt. Bei Kenntnis dieses Parameters kann die Freisetzung durch Einsatz von Kieselsäuren verschiedener Poren- und Korngrößen in einem weiten Bereich gesteuert werden (Abb.31).

Schwieriger ist es, bei nicht aggregierenden Arzneistoffen eine Verzögerung der Freigabe zu erzielen.

Im Falle der Benzoesäure und des Phenobarbitals gelang es nicht, mit den zur Verfügung stehenden Sorbentien eine für pharmazeutische Anwendung interessante Verzögerung zu erreichen (Abb.32). Diese Moleküle sind offenbar so klein, daß eine stärkere Behinderung der Diffusion im Gelgerüst nicht mehr erfolgt. Der Unterschied in der Halbwertszeit ist durch die unterschiedliche Molekülgröße erklärbar.

Wesentlich günstiger fallen die Ergebnisse mit Codein als Modellsubstanz aus (Abb.32). Die Halbwertszeiten von 4 bzw. 2,5 Stunden bei den R 68 - Typen liegen im Bereich einer praktischen Anwendung als Depotprinzip.

Während der ersten Stunde verläuft die Kurve etwas steiler, und es werden etwa 20 bzw. 40 % Arzneistoff freigesetzt. Dies könnte im Hinblick auf eine Initialdosis von Interesse sein (74). Die anschließende, annähernd konstante Arzneistoff-Freisetzung über einen Zeitraum von etwa 5 Stunden ist für eine praktische Anwendung vorteilhaft. Der restliche Arzneistoff (20 bzw. 40%) wird stärker verzögert abgegeben. Sehr günstig ist ferner die nahezu völlige Freisetzung des Wirkstoffes.

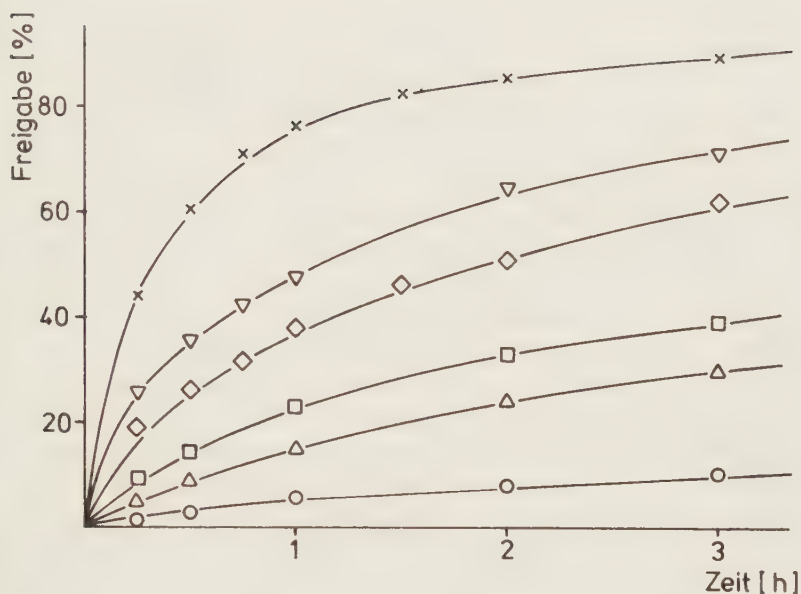


Abb. 31: Freigabe von Tensiden aus verschiedenen Kieselgelen in Wasser in Abhängigkeit von der Zeit

		Teilchen- größe	Einlagerung aus
—○—	TDPC*) aus R 68	200-315 μm	0,1n NaNO_3
—△—	" " R 45	315-400 "	"
—□—	" " R 38	200-315 "	"
—◇—	" " R 38	200-315 "	Chloroform
—▽—	NDBS**) " R 38	100-200 "	"
—x—	DDPC***) " R 38	200-315 "	"

- *) Tetradecylpyridiniumchlorid
 **) Natriumdodecylbenzolsulfonat
 ***) Dodecylpyridiniumchlorid

Häufig wird gefunden, daß die aus Trägermaterialien freigesetzten Wirkstoffmengen der Quadratwurzel aus der Zeit proportional sind (72, 75). Im Falle der porösen Kieselsäuren kann der Freigabeprozess durch diese Gesetzmäßigkeit nicht befriedigend wiedergegeben werden. Da sich bei der Freisetzung

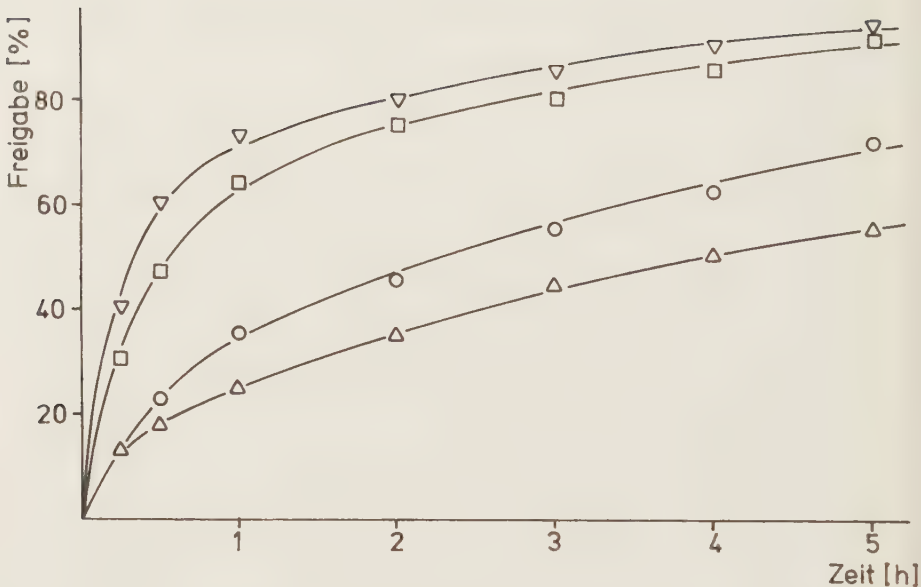


Abb. 32: Freigabe verschiedener Arzneistoffe aus porösen Kieselsäuren in Abhängigkeit von der Zeit

- △— Codein aus R 68 (315-400 μm)
in Sørensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)
- Codein aus R 68 (100-200 μm)
in Sørensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)
- Phenobarbital aus R 68 (315-400 μm)
in Wasser (pH 4-5)
- ▽— Benzoesäure aus R 68 (315-400 μm)
in Wasser (pH 3-4)

verschiedene Diffusionsarten (61) überlagern, dürfte eine Beschreibung der Kinetik über den gesamten Verlauf in einer geschlossenen Gleichung nicht möglich sein.

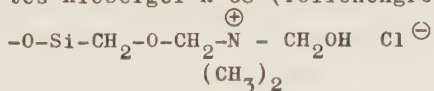
Einen unerwünschten pH-Effekt bei der Freigabe, der auf die Verschiebung des Adsorptionsgleichgewichtes an der schwach sauren Oberfläche der Kieselsäurepolymeren zurückzuführen ist, kann durch geeignete chemische Modifizierungen der Oberfläche unterbunden werden. Damit gelingt es, auch kationische Arzneistoffe pH-unabhängiger zur Desorption zu

bringen. Voraussetzung ist allerdings, daß durch die Einführung entsprechender Gruppen keine physiologisch nachteiligen Effekte auftreten. Ganz allgemein ist zu fordern, daß die Arzneistoffe in wäßrigem Milieu keine ausgeprägte Bindung zur Sorbensoberfläche besitzen, da die Freigabe vor allem durch die Hohlraumstruktur des Trägermaterials bestimmt sein sollte. Das Produkt muß allerdings hydrophil genug sein, um eine entsprechende Sorption aus unpolarem Medium zu ermöglichen.

Durch Belegung der oberflächenständigen sauren Hydroxylgruppen mit einer 1,2-Dioxyäthylmethylsilangruppe entsteht ein hydrophiles Sorbens (siehe S.79). Sorptionsuntersuchungen von Codein aus Wasser im sauren und alkalischen Bereich zeigen dabei im Gegensatz zum unmodifizierten Produkt (siehe S.15) keine signifikanten Unterschiede der Sorptionskapazität. Die Desorptionsgeschwindigkeit von Codein aus Sorbaten (eingelagert aus Tetrachlorkohlenstoff) bei pH 2 und pH 7,4 ist praktisch identisch und unabhängig von pH-abhängigen Wechselwirkungen zwischen Sorbens und Sorptivmolekül.

Eine Beeinflussung der Freigabe durch eine gezielte Wechselwirkung der Oberfläche mit Arzneistoffmolekülen ist ferner bei Verwendung eines porösen Anionenaustauschers*) möglich. Ein entsprechendes Benzoessäuresorbat zeigt nach der Half Change-Methode**) (76) eine beträchtliche Verzögerung der Freigabe gegenüber einem nicht modifizierten Kieselgel. Dies ist einmal durch eine unterschiedliche Reaktion an der Grenzfläche, zum andern durch eine Porenverengung der Modifikation zu erklären. Die Geschwindigkeit der Freigabe läßt sich nach einer Reaktion 1.Ordnung beschreiben (Abb. 33).

*) Ein mit quartären Ammoniumgruppen oberflächenmodifiziertes Kieselgel R 68 (Teilchengröße 200-315 µm)



**) Freigabekinetik in Abhängigkeit der Wasserstoffionenkonzentration entsprechend der physiologischen Bedingungen des Magen-Darm-Trakts (pH 1,2 bis 7,4)

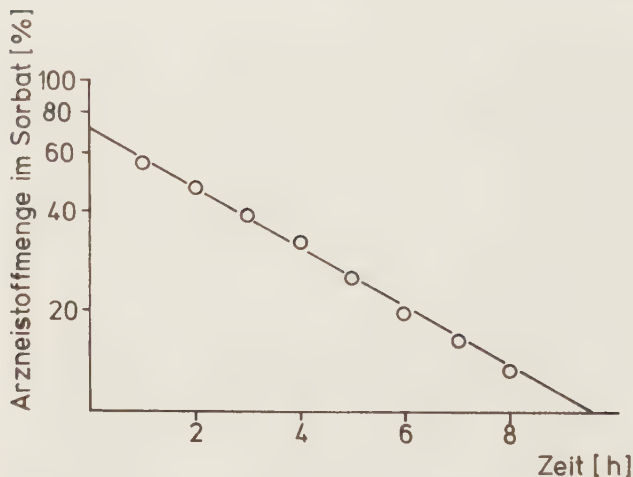


Abb. 33: Freigabe von Benzoesäure aus einem porösen Anionenaustauscher in Wasser nach der Half Change-Methode

2. Beschleunigung

Im Bereich der Arzneiformung ist nicht nur eine Verzögerung der Wirkstoff-Freigabe, sondern häufig auch eine Beschleunigung des Lösevorganges schwer löslicher Arzneistoffe von Interesse.

Die Beeinflussung des Löseverhaltens von in Wasser schwer löslichen Wirkstoffen wird im Bereich der Arzneiformung zur Verbesserung der Wirksamkeit mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Methoden angestrebt (1). Eine erhebliche Beschleunigung des Lösevorganges ist dabei durch chemische Veränderung der Wirkstoffmoleküle oder mit Hilfsstoffen zu erreichen, welche selbst in der Wasserphase in Lösung gehen. Hinsichtlich der Stabilität, Wirksamkeit und physiologischer Verträglichkeit sind diese Maßnahmen deshalb nicht unproblematisch.

Mit Hilfe großporiger oder unporöser Kieselsäuren als Arzneistoffträger gelingt es, einmal die Auflösegeschwindigkeit schwer löslicher Arzneistoffe beträchtlich zu steigern und zum andern übersättigte Lösungen der Arzneistoffe herzustellen.

Die Freigabe des in Wasser sehr schwer löslichen Griseofulvins (Löslichkeit bei 20°C ca. 1 mg/100 ml Wasser) verläuft aus Sorbaten verschiedener Kieselsäuren zunächst mit gleicher Geschwindigkeit, wobei nach 2 Minuten annähernd die Hälfte des gebundenen Arzneistoffes in die Wasserphase gelangt (Abb. 34). Die vollständige Desorption des Griseofulvins ist nach etwa 15 Minuten abgeschlossen, wenn Sorbate mit einem Griseofulvingehalt eingesetzt werden, welcher 4 mg Arzneistoff/100 ml Wasser entspricht. In den übersättigten Lösungen beginnt nach einiger Zeit die Kristallisation des Arzneistoffes, so daß dessen gelöster Anteil absinkt und auf den stabilen Sättigungswert von 1 mg/100 ml zustrebt (Abb. 34).

Für die rasche Freigabe des Wirkstoffes aus den partiell belegten Sorbaten ist in erster Linie die intensive Wechselwirkung zwischen Kieselsäureoberfläche und Wasser verantwortlich zu machen: Beim Kontakt mit dem Sorbat drängen Wassermoleküle die primär gebundenen Arzneistoffmoleküle von den Sorptionsstellen der Kieselsäure in die Wasserphase ab.

Griseofulvin zeigt nur in einem Gemisch von Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform (s.S. 21) ein zur Bereitung von Sorbaten ausreichendes Bindungsvermögen. Um auch andere Lösungsmittel zur Herstellung von Arzneistoffsorbaten einsetzen zu können, wurde versucht, das Griseofulvin durch Abdunsten der flüssigen Phase auf der Kieselgeloberfläche abzuscheiden. Solche Sorbate geben jedoch - bei gleicher quantitativer Zusammensetzung - den Arzneistoff wesentlich langsamer ab. (Abb.34)

Bei röntgenographischen Untersuchungen*) zeigt sich, daß in diesen Sorbaten der Arzneistoff nicht als monomolekulare Sorptionsschicht, sondern weitgehend kristallin vorliegen muß. In Abb.35 sind die Röntgendiagramme von Arzneistoffträger (A), Griseofulvin (D), einem durch Adsorption aus Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform-Gemisch entstandenen Sorbat (B)

*) Für die Durchführung der röntgenographischen Untersuchungen (DEBYE-SCHERRER-Präzisionskammer CuK α -Strahlung; Kammerradius 57,3 mm) danke ich Herrn Professor G.LAGALY und Herrn K.BENECKE (Institut für Anorganische Chemie der Universität München).

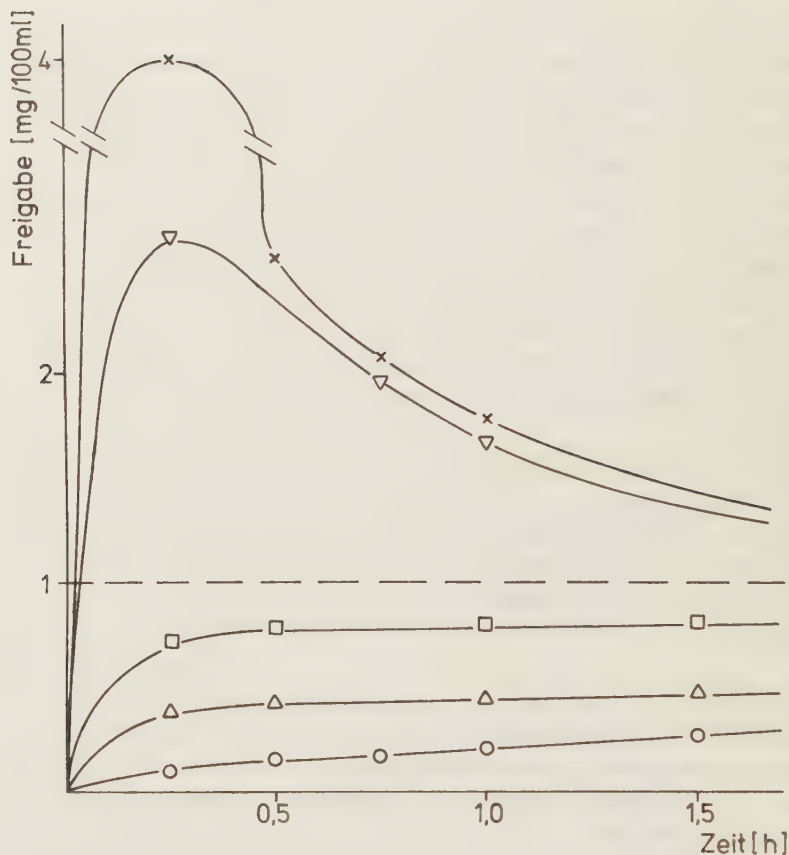


Abb. 34: Lösungsgeschwindigkeit von Griseofulvin in Wasser (4 mg/100 ml); Sorbens Kiesegel A 150

—○— Griseofulvin mikronisiert

Sorbate aus

Arzneistoffgehalt/g Sorbens

—△— Äthanol*)

60 mg

—□— Chloroform*)

300 mg

—▽— Chloroform*)

60 mg

—x— Tetrachlorkohlenstoff/
Chloroform

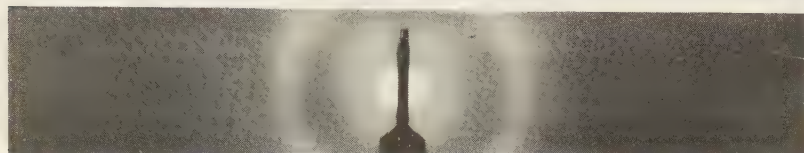
60 mg

----- Sättigungskonzentration

*) Einlagerung des Arzneistoffes durch Abdunsten des Lösungsmittels



A



B



C



D

Abb. 35: Röntgendiagramme

A Kieselgel A 150

B Sorbat im Sorptionsgleichgewicht abgetrennt

C Sorbat durch Abdunsten des Arzneistoffs hergestellt

D Griseofulvin kristallin

und einem nach Abdunsten von Chloroform hergestellten Sorbat (C) gegenübergestellt. Man erkennt, daß nach Abdunsten die für den Kristallzustand des Griseofulvins typischen Interferenzringe vorhanden sind, während das Röntgendiagramm des monomolekularen Sorbates auf den gleichen amorphen Zustand wie beim reinen Arzneistoffträger schließen läßt.

Durch die Bildung kristalliner Bereiche wird die Geschwindigkeit der Arzneistoff-Freigabe aus den Sorbaten stark beeinträchtigt. Eine Beschleunigung des Lösevorganges gegenüber der mikronisierten Reinsubstanz ist dabei nur auf eine Vergrößerung der Kristalloberfläche des Wirkstoffes zurückzuführen, wie sie auch bei anderen Arzneistoffen nachgewiesen wurde (77).

Die für Griseofulvin gefundene Beschleunigung des Lösevorgangs durch Einsatz von Kieselsäuresorbaten konnte bei dem ebenfalls schwer löslichen Benzocain in vollem Umfang bestätigt werden (Abb. 36).

Damit stellt diese Methode eine interessante Alternative zu anderen Verfahren - etwa Einsatz organischer poröser Träger (78) - zur Verbesserung der Lösegeschwindigkeit und des Löseverhaltens schwer löslicher Wirkstoffe dar. Die verwendeten Kieselsäuren haben darüber hinaus den Vorteil, sich selbst in so geringem Umfang in Wasser zu lösen, daß von dem löslichen Teil des Trägermaterials keine störenden Einflüsse im Bereich der Arzneiformung zu erwarten sind. Hinzu kommt ihre gute physiologische Verträglichkeit.

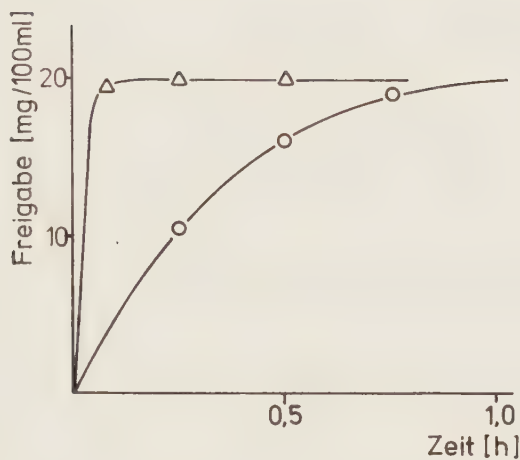


Abb. 36: Lösungsgeschwindigkeit von Benzocain in Wasser
(20 mg/100 ml); Sorbens Kieselgel A 150

—○— Benzocain Reinsubstanz
(Teilchengröße < 160 μm)
—△— Sorbat

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Normierung der porösen Kieselsäuren

1. Teilchengröße

Aus einer bestimmten HerstellungschARGE wurden durch Sieben die einzelnen Teilchengrößen-Klassen abgetrennt.

Durch lichtmikroskopische Untersuchung (Projektionsmikroskop der Fa. REICHERT, Austria) der bereits klassierten Produkte der Firmen MERCK und SERVA ergibt sich eine enge Korngrößenverteilung (Tab.1 S.4)

2. Spezifische Oberfläche

Methode:

Die spezifischen Oberflächen der porösen Kieselsäurepräparate wurden durch Stickstoffadsorption mit Ein-Punkt-Messung nach HAUL und DÜMBGEN (79,80) ermittelt. Die Vorbehandlung der Präparate erfolgte durch Trocknung, 24 Stunden bei 200°C. Anschließend wurde bei 150°C 5 Stunden mit Stickstoff zur Entfernung von Fremdgasmolekülen begast.

Meßgerät:

Areameter, Fa. STRÖHLEIN, Düsseldorf

Auswertung:

Mit Nomogramm der Fa. STRÖHLEIN; die in Tab.1 zusammengestellten Meßergebnisse sind auf $\pm 3\%$ reproduzierbar.

3. Bestimmungen zur Hohlraumstruktur

Das spezifische Porenvolumen V_p ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$) und die Porengrößenverteilung wurde aus Sorptionsisothermen mit Stickstoff nach der GURWITSCH-Regel bzw. aus Quecksilber-Penetrationsmessungen bestimmt (26,27,28,29).*) Die angeführten Meßmetho-

*) Für die Durchführung der Messungen bin ich Herrn Professor Dr.K. UNGER zu großem Dank verpflichtet.

den zeigen im Bereich der Übergangsporen gute Übereinstimmung (81,82).

Der mittlere Porendurchmesser $\bar{d}_p$ entspricht dem häufigsten Porendurchmesser in der differentiellen Porengrößenverteilung $dV_p/ddp = f(\bar{d}_p)$. *) (Meßwerte siehe Tab.1 S. 4)

Für die im Abschnitt IV diskutierten Ergebnisse wurden die porösen Sorbentien bzw. Sorbate im Porzellanmörser zerrieben und durch Sieben klassiert.

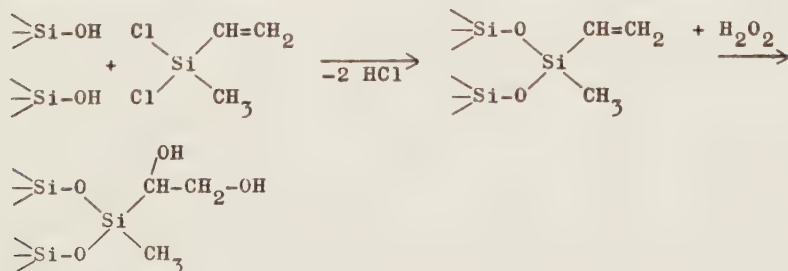
4. Ermittlung der Wasserstoffionenkonzentration

Der pH-Wert von Arzneistofflösungen, Ansätzen und Kieselgelaufschüttelungen wurde mit dem pH-Meter E 300 b (METROHM AG Herisau/Schweiz) gemessen; die Eichung für den jeweiligen Meßbereich erfolgte mit entsprechenden Pufferlösungen der Fa. PUSL, München.

5. Modifizierung mit Vinyl-methyl-dichlorsilan

Das Präparat A 60 wurde durch Reaktion mit Vinyl-methyl-dichlorsilan und anschließender Oxydation mit Wasserstoffperoxyd - modifiziert nach NOVOTNY - belegt (83).

Reaktionsweg (84):



*) V_p = Porenvolumen
 d_p = Porendurchmesser
 $\bar{d}_p$ = Mittlerer Porendurchmesser

Durchführung:

In trockenes Schutzgas (Stickstoff) 5 g Sorbens (ausgeheizt bei 250°C, 24 Stunden) mit 5% Vinyl-methyl-dichlorsilan in Tetrahydrofurn im Rückflußkühler (ca. 50°C, 48 Stunden) erhitzen. Das Reaktionsprodukt durch Nachwaschen mit Tetrahydrofuran und Tetrachlorkohlenstoff reinigen. Anschließend die hydrophobe Oberfläche durch 6-stündiges Schütteln mit 25% Wasserstoffperoxyd in Eisessig unter Bildung von 1,2 Dioxyäthylsilangruppen oxydieren.

Das entstandene Reaktionsprodukt ist auf Grund der alkoholischen OH-Gruppen hydrophil und zeigt eine neutrale Reaktion.

II. Bestimmung des Sorptionsverhaltens

1. Erstellung von Sorptionsisothermen

1.1 Ansätze

Lösungen:

Konzentration in mol.l⁻¹

Lösungsmittel:

Frisch destilliertes Wasser

Äthanol (MERCK p.A.)

Tetrachlorkohlenstoff (MERCK p.A.)

Chloroform (MERCK, zur Spektroskopie)

(Organische Lösungsmittel mit Molekularsieb getrocknet)

Zusätze:

Sörensen-Phosphatpuffer p.A. 0,15 molar

0,1 n Salzsäure

0,1 n Natronlauge

Natriumnitrat p.A.

Natriumchlorid p.A.

Sorbentien:

Getrocknet bei 250°C, 24 Stunden (Trocknungsverlust ca. 3-4%)

1.2 Methodik der Ansätze

Ansatzgefäße:

Steilbrustflaschen 100 und 250 ml
Reagenzgläser mit Schliffstopfen 50 ml; Teflonabdichtung
Zentrifugenbecher aus Edelstahl mit luftdicht schließenden
Stahlkappen (Spinco der Fa.BECKMAN, München); Viton-
Abdichtung

Durchführung:

Analytische Einwaage der Sorbensmenge; Einstellung des
Gehalts durch volumetrische Dosierung.

Equilibrieren:

Ansätze bei 20°C schütteln, und zwar entweder durch Vertikalbewegung (Schüttelmaschine, Frequenz 70 UPM) oder durch Kopf-über-Kopf-Bewegung (Kontaktmaschine nach BAUER, Frequenz 35 UPM) (85). Durch die langsamen Schüttelbewegungen wird ein Abrieb der Kieselgelkörner vermieden.

Die notwendige Equilibrationszeit ist von der Art der Arzneistoffe und der Sorbentien abhängig und muß von Fall zu Fall experimentell überprüft werden. In den meisten Fällen ist eine Zeit von maximal 48 Stunden ausreichend. Bei kleinporigen Kieselsäuren und stark aggregierenden kationischen Substanzen als Reaktionspartner stellt sich das Sorptionsgleichgewicht erst nach ca. 1 Woche ein.

Abtrennen der Sorbate:

Bei kolloidaler Kieselsäure: Zentrifugieren in der Ultrazentrifuge Spinco L mit Rotor 21 (15 000 UPM), Fa.BECKMAN, München.

Bei porösen Kieselsäuren: Sedimentation im Reaktionsgefäß. Bestimmung der Konzentration an Arzneistoff im aliquoten Anteil der überstehenden klaren Lösung (s.S. 95).

Stabilität der Lösungen:

Während der Versuchsdauer zeigt die Mehrzahl der Arzneistofflösungen keine Veränderung des Wirkstoffgehalts. Lösungen von Codein in Tetrachlorkohlenstoff nahe der Sättigung sind nicht sehr stabil und daher stets frisch zu bereiten.

1.3 Gleichgewichtseinstellung bei 0 bis 75°C

Ansatzgefäße:

Glasampullen 20 ml

Durchführung:

Einwiegen von 0,3 g Kieselsäure A 100 und Ergänzen mit 15 ml Arzneistoff-Lösung; Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff p.A.

Vor dem Zuschmelzen der Ampullen in den Ampullenhals eine Dichtung aus Metallfolie bringen, um thermische Zersetzung von Tetrachlorkohlenstoff (86) während des Schmelzvorganges zu vermeiden. Equilibrieren in einem Schüttelthermostaten, nach Gleichgewichtseinstellung (1 Stunde) überstehende klare Lösung rasch dekantieren; nach Abkühlung auf 20°C analytische Messung (s.S. 95).

1.4 Berechnung und graphische Darstellung der Sorptionsisothermen

Die sorbierte Menge an Arzneistoff ergibt sich aus der Differenz der eingesetzten Ausgangskonzentration und der ermittelten Restkonzentration in der überstehenden Lösung. Mit Hilfe der bekannten spezifischen Oberflächen der Sorbentien lassen sich die Sorptionsmengen in $\mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$ angeben.

Sofern sich die untersuchten Sorptionssysteme nach LANGMUIR beschreiben lassen, kann man aus der reziproken Steigung der LANGMUIR-Geraden auf die Sättigungsmenge extrapolieren und den Ordinatenabschnitt als Maß für die Intensität der Bindung heranziehen (s.S.15,31).

2. Berechnung von Sorptionswärmen

2.1 Bestimmung aus den LANGMUIR-Konstanten nach CRISP (50)

Berechnung der LANGMUIR-Konstanten k:

Die LANGMUIR-Konstante k steht mit der sorbierten Menge und der Gleichgewichtskonzentration nach

$$k = \frac{\Theta}{c(1-\Theta)}$$

in Beziehung. Unter Berücksichtigung, daß $\Theta = x/x_m$ beträgt, ergibt sich nach Umformung die Geradengleichung:

$$\frac{c}{x} = \frac{1}{k \cdot x_m} + \frac{c}{x_m}$$

Die lineare Regression liefert $A = \frac{1}{k \cdot x_m}$ und $B = \frac{1}{x_m}$ *)

Hieraus folgt $k = \frac{B}{A}$ (siehe Tab.9a, 9b).

Berechnung der differentiellen Sorptionswärme:

Nach der Beziehung von CRISP (siehe S.31) wurden Wertepaare $\ln k$ und $\frac{1}{T}$ einer linearen Regression unterzogen.*) Aus der Steigung der Geraden B' ergibt sich die Sorptionswärme:

$$\Delta \bar{H} = - B' \cdot R \text{ (J.mol}^{-1}\text{)} \quad (\text{siehe Tab.9a, 9b})$$

2.2 Isostere Sorptionswärme von Codein

Zur Bestimmung der isosteren Sorptionswärme bei der Bindung des Codeins an Kieselgel wurde die Gleichgewichtskonzentration bei 20°C und 60°C für einen konstanten Bedeckungsgrad aus den entsprechenden Isothermen entnommen (Abb.37). Die Berechnung erfolgt ausgehend von der CLAUSIUS-CLAPEYRON'schen Gleichung nach der Beziehung (87):

$$\frac{d \ln c}{d \cdot \frac{1}{T}} = - \frac{H_{iso}}{R}$$

*) Durchführung der linearen Regression nach (73) mit Tischrechner TEK 31

Temp. (°C)	0					20				
c (mol 10 ⁻⁴ ·l ⁻¹)	17	54	97	143	190	24	62	106	155	200
x (mol 10 ⁻⁵ ·g ⁻¹)	33	46	53	57	60	26	38	44	45	50
c/x	5,1	11,7	18,3	25,1	31,6	9,2	16,3	24,1	24,4	40,0
A	3,13					5,23				
B	1,52·10 ³					1,79·10 ³				
Korrelation	0,999					0,997				
k	4,87·10 ²					3,42·10 ²				
B ⁻¹	6,57·10 ⁻⁴					5,59·10 ⁻⁴				
ln k	6,187					5,835				
T ⁻¹ (K ⁻¹)	3,66·10 ⁻³					3,41·10 ⁻³				
Temp. (°C)	50					75				
c (mol 10 ⁻⁴ ·l ⁻¹)	29	71	118	165	209	35	78	124	170	217
x (mol 10 ⁻⁵ ·g ⁻¹)	21	29	32	35	41	15	22	26	30	33
c/x	13,8	24,5	36,9	48,0	50,6	23,3	35,7	47,7	56,7	65,8
A	9,30					16,79				
B	2,15·10 ³					2,32·10 ³				
Korrelation	0,987					0,996				
k	2,30·10 ²					1,38·10 ²				
B ⁻¹	4,66·10 ⁻⁴					4,30·10 ⁻⁴				
ln k	5,438					4,927				
T ⁻¹ (K ⁻¹)	3,1·10 ⁻³					2,87·10 ⁻³				
B'	1,541·10 ³									
Korrelation	0,991									
R (J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹)	8,314					- ΔH = R·B' = 12,8 (kJ·mol ⁻¹) =====				

Tab.9 a: Berechnung der Sorptionswärme von Benzoesäure (Sorbens Kieselgel A 100; Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff)

Temp. (°C)	0					20				
c(mol 10 ⁻⁴ ·l ⁻¹)	1	4	10	20	78	2	7	16	27	92
x(mol 10 ⁻⁵ ·g ⁻¹)	12	23	32	40	61	12,5	21,5	29,5	36,0	54
c/x	0,83	1,74	3,03	5,0	12,8	1,74	3,25	5,42	7,39	17,0
A	1,29					2,26				
B	1,50·10 ³					1,64·10 ³				
Korrelation	0,994					0,994				
k	1,16·10 ³					7,25·10 ²				
B ⁻¹	6,69·10 ⁻⁴					6,1 · 10 ⁻⁴				
ln k	7,059					6,586				
T ⁻¹ (K ⁻¹)	3,66·10 ⁻³					3,41·10 ⁻³				
Temp. (°C)	50					75				
c(mol 10 ⁻⁴ ·l ⁻¹)	5	13	24	38	109	8	19	34	50	125
x(mol 10 ⁻⁵ ·g ⁻¹)	10	18,5	25,5	31	45,5	8,50	15	20,5	25	37,5
c/x	5,0	7,02	9,41	12,3	24,0	9,41	12,3	16,6	20,0	33,3
A	4,79					8,86				
B	1,78·10 ³					2,00·10 ³				
Korrelation	0,997					0,995				
k	3,73·10 ²					2,26·10 ²				
B ⁻¹	5,62·10 ⁻⁴					5,01·10 ⁻⁴				
ln k	5,920					5,42				
T ⁻¹ (K ⁻¹)	3,1·10 ⁻³					2,87·10 ⁻³				
B'	2,07·10 ³									
Korrelation	0,999									
R (J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹)	8,314					- ΔH = R·B' = 17,2 (kJ·mol ⁻¹) =====				

Tab. 9 b: Berechnung der Sorptionswärme von Benzocain (Sorbens Kieselgel A 100; Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff)

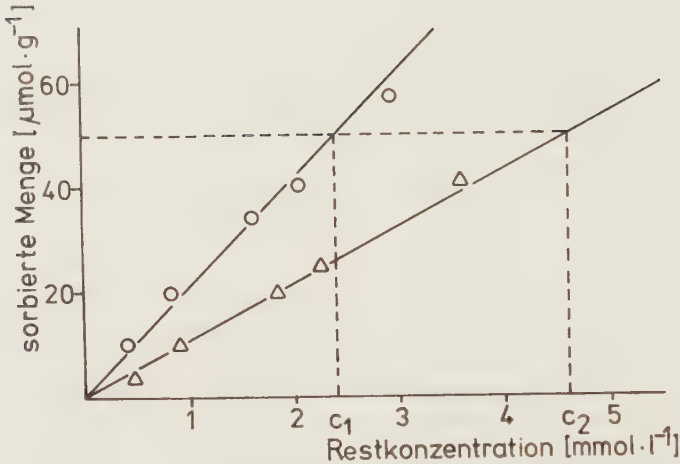


Abb. 37: Sorption von Codein aus Sørensen-Phosphatpuffer (pH 7,4) an Kieselgel A 100 bei verschiedenen Temperaturen

$$\begin{array}{ll} \text{---} \bigcirc \text{---} & T_1 = 20^\circ\text{C} \\ \text{---} \triangle \text{---} & T_2 = 60^\circ\text{C} \end{array}$$

Nach Integration ergibt sich für eine bestimmte Temperaturdifferenz

$$\Delta H_{\text{iso}} = - \frac{R \cdot T_1 \cdot T_2}{T_2 - T_1} \cdot (\ln c_2 - \ln c_1)$$

Durch Einsetzen der experimentellen Werte von $T_1 = 293 \text{ K}$, $T_2 = 333 \text{ K}$, $c_1 = 2,4 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, $c_2 = 4,6 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ und der Gaskonstanten $R = 8,314 \text{ J} \cdot \text{grad}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ errechnet sich eine isostere Sorptionswärme von $13 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Dieser Wert läßt sich mit isosteren Sorptionswärmen beim Austausch anorganischer Kationen an Kieselgeloberflächen vergleichen (88).

3. Herstellung von Sorbaten

Zur Herstellung optimal belegter Arzneistoffsorbate*) muß das spezifische Sorptionsverhalten der verschiedenen Arzneistoffe berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Methoden der Arzneistoffeinlagerung in die porösen Kieselgele angewandt.

3.1 Einlagerung im Sorptionsgleichgewicht

In Glasröhren von 40 bzw. 150 ml Inhalt (Durchmesser 25 bzw. 35 mm) (Abb. 38) wurden die Sorbentien mit entsprechenden Volumenanteilen der Arzneistofflösung versetzt. Die Einstellung der Sorptionsgleichgewichte erfolgte unter Schütteln der mit Schliffstopfen (Abdichtung mittels Teflonhülsen) fest verschlossenen Gefäße in waagrechtter Position bei 70 UPM und 20°C. Nach Erreichen des Sorptionsgleichgewichts wird die Flüssigkeit durch eine in die Glasröhre eingeschmolzene G₂-Siebplatte mit Unterdruck abgetrennt und das Sorbat mit zweimal 20 ml reinem Lösungsmittel nachgespült.

Der durch die Siebplatte festgehaltene Arzneistoff liegt unter 1% der Gesamtarzneistoffmenge und kann vernachlässigt werden.

Durch Bestimmung des Arzneistoffgehalts in der mit der Waschflüssigkeit vereinigten abgetrennten Flüssigkeit wird die sorbierte Arzneistoffmenge aus der Differenz zur Ausgangsmenge ermittelt.

Anschließend wurden die Sorbate 12 Stunden über Phosphor-pentoxyd im Vakuum-Exsikkator getrocknet.**)

*) Im Verlauf von 6-18 Monaten wurden im allgemeinen keine physikalischen und chemischen Veränderungen der Wirkstoffe festgestellt. Sorbate von Tetradecylpyridiniumchlorid, aus wäßrigem Milieu hergestellt, zeigen bei längerem Trocknen über hochaktivem Phosphor-pentoxyd eine Braunfärbung, die auf eine chemische Veränderung hinweist.

**) Die in organischen Flüssigkeiten hergestellten Sorbate fallen als sehr trockene Pulver an und brauchen nicht besonders getrocknet werden. Ein Trocknen bei höheren Temperaturen ist wegen der Thermolabilität dieser Arzneistoffe problematisch.

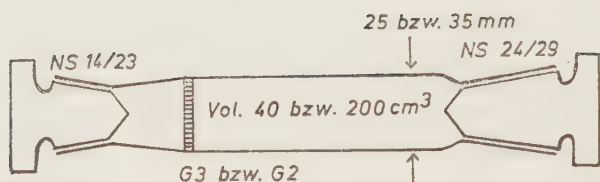


Abb. 38: Glasgefäß zur Herstellung von kieselgelsorbaten

3.2 Beladung durch Entzug des Lösungsmittels

Eindampfen bzw. Abdunstenlassen der Arzneistofflösung in Gegenwart eines porösen Sorbens (siehe S.21,73). Trennung des Sorbats vom grobkristallinen Niederschlag durch sorgfältiges Absieben der feinen Kieselgelkörner.

3.3 Spezielle Beladungsmethoden

Bei Arzneimitteln mit geringer Reaktionsfähigkeit gegenüber der Kieselsäureoberfläche in wäßrigem Milieu einerseits und mit schlechter Löslichkeit in organischen Dispersionsmitteln andererseits können durch spezielle Methoden Sorbate hergestellt werden. So konnte z.B. im Falle des Griseofulvins durch die Wahl eines optimalen Lösungsmittelgemisches (6 Teile Chloroform und 94 Teile Tetrachlorkohlenstoff) eine gute Belegung erzielt werden. Eine weitere Möglichkeit ergibt sich, wenn der jeweils durch Sorption aus der flüssigen Phase entfernte Arzneistoff ersetzt wird.

Durch Erwärmen kann die Löslichkeit von Arzneistoffen erhöht werden. Beim Abkühlen wird durch die simultane Sorption ein Überschreiten der Sättigungslöslichkeit vermieden.

III. Untersuchungen zur Arzneistoffliberation

1. Erstellung von Desorptionsisothermen

Zur Überprüfung der Reversibilität der Sorption wurden für Tetradecylpyridiniumchlorid und Codein Desorptionsisothermen erstellt (vgl. S.34; Abb. 14).

Durchführung:

Entsprechende Versuchsansätze in mehreren Eluationsschritten nach einer von HERTZ und HELLING (89) beschriebenen Methode auswaschen. Nach Equilibrieren jeweils die Hälfte der überstehenden Flüssigkeit zur Gehaltsbestimmung entnehmen und mit reinem Lösungsmittel zum ursprünglichen Volumen ergänzen. Durch Wiederholung dieser Vornahmen entsprechend der Gesamtzahl an Eluationsschritten werden mehrere Ansatzpunkte zur Erstellung der Desorptionsisotherme erhalten (Abb. 39).

2. Erschöpfende Desorption eingelagerter Wirkstoffe

In einem Chromatographier-Rohr die Sorbate kontinuierlich so lange mit Lösungsmittel übergießen, bis in den aufgefangenen 100 ml-Fractionen kein Arzneistoff mehr nachweisbar ist. Zur völligen Desorption von 80 μ mol Tetradecylpyridiniumchlorid werden ca. 1 l Wasser benötigt; Durchflußgeschwindigkeit 0,5 ml/min. Aus den vereinigten Waschflüssigkeiten kann die Gesamtmenge des eluierten Arzneistoffes ermittelt werden (Tab. 10).

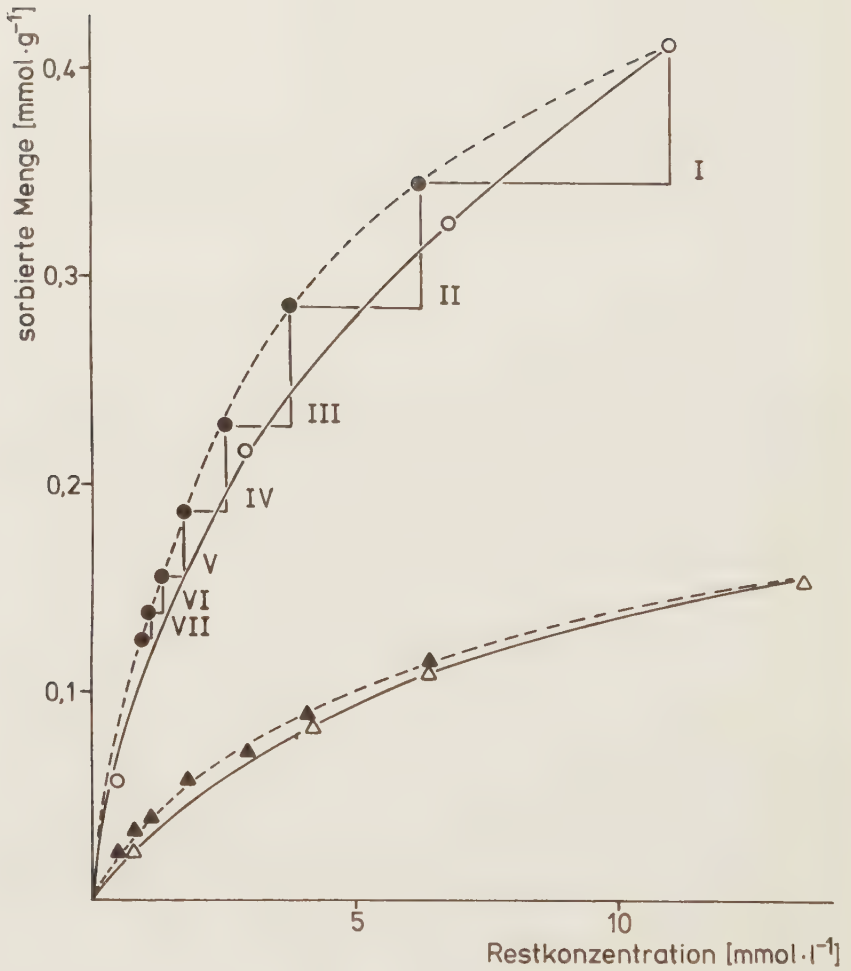


Abb. 39: Sorption und Desorption von Codein an porösen Kieselsäuren der A-Reihe in Sørensen-Phosphatpuffer (pH 7,4)

- A 30, Sorption
- A 30, Desorption
- △— A 100, Sorption
- ▲— A 100, Desorption

Fraktion	Gehalt/100 ml
1.	42 μmol
2.	16 "
3.	12 "
4.	7,5 "
5.	1,3 "
6.	0,7 "
7.	0,3 "
8.	0,1 "
9.	0,05 "
10.	-
Σ 10	79,95 μmol

Tab. 10: Freiwaschen eines Tetradecylpyridiniumchlorid-Sorbats in 10 Eluationschritten;
Arzneistoffmenge 80 μmol

3. Kinetik der Arzneistoffliberation

3.1 kontinuierliche Bestimmung in einem geschlossenen Reaktionssystem

Reaktionsgefäß:

Doppelwandiges Glasgefäß, 250 ml Inhalt, thermostatisierbar auf $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$, mit konkav gewölbtem Boden*) (Abb.40).

Durchführung:

Genau abgewogene Menge an Sorbat mittels einer Aluminiumfolie in das Desorptionsmilieu (100 bzw. 200 ml) einbringen und mit einem der Bodenwölbung angepaßten Flügelrührer (80 UPM) rühren (90).

*) Vorversuche ergaben, daß durch die Auswölbung des Bodens im Reaktionsgefäß auch bei niedriger Rührgeschwindigkeit (Vermeidung eines Abriebs der Kieselgelkörner) eine gleichmäßige Bewegung und Benetzung des Sorbats stattfindet.

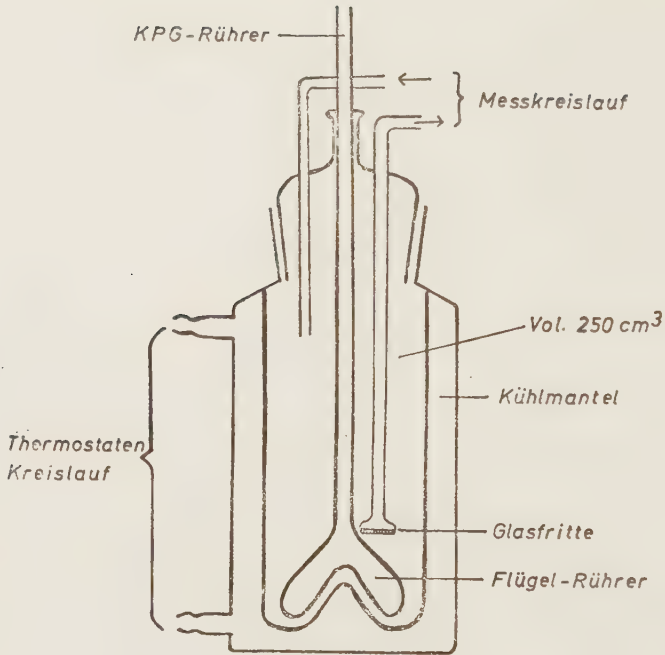


Abb. 40: Reaktionsgefäß zur Durchführung kinetischer Freigabeuntersuchungen

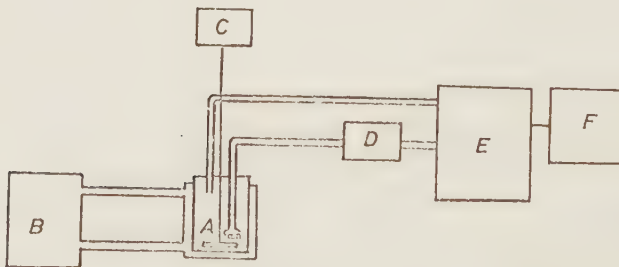


Abb. 41: Blockschaltbild zur zeitlichen Verfolgung der Arzneistoff-Freigabe

- A Reaktionsgefäß
- B Thermostat
- C Rührmotor
- D Schlauchpumpe
- E UV-Spektralphotometer
- F Schreiber

Die quantitative Bestimmung der freigesetzten Arzneistoffmenge erfolgt kontinuierlich durch Messung der Lichtabsorption der Desorptionsflüssigkeit mittels Durchflußküvette ($d = 5 \text{ mm}$) in einem UV-Spektralphotometer PQM 2 (Fa. ZEISS, Oberkochen) mit Registriereinrichtung (Abb. 41).

Um eine Störung der Messung durch Festkörperteilchen zu vermeiden, war in dem Meßkreislauf eine G_2 -Siebplatte eingeschaltet (91, 92).

Die Einwaagen werden so gewählt, daß einerseits nach Einstellung des Sorptionsgleichgewichtes annähernd die gesamte Arzneistoffmenge abgegeben wird - bei geringer Einwaage sog. Sinkbedingung (s.S. 34) -, andererseits eine exakte analytische Erfassung möglich ist - d.h. nicht zu kleine Einwaagen. In Tab. 11 sind für einige Beispiele die Ansatzmengen (umgerechnet auf den Arzneistoffgehalt im Sorbat) und die entsprechenden Desorptionsgleichgewichte aufgeführt.

Einfluß der Rührgeschwindigkeit:

Untersuchungen bei verschiedenen Rührgeschwindigkeiten (30, 60, 80, 120 UPM) zeigen, daß dieser Parameter keinen signifikanten Einfluß auf die Freigabekinetik hat. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Freigabe ist der Stofftransport innerhalb des Kieselsäuregerüsts und nicht der durch die Rührgeschwindigkeit beeinflussbare Abtransport der Moleküle von der Oberfläche des Sorbens in das Lösungsmittel.

Unterbrechertest:

Der sog. Unterbrechertest (49) ermöglicht eine weitere Unterscheidung zwischen Film- und Korndiffusion. Dabei wird die Desorptionsflüssigkeit aus dem Reaktionsgefäß entnommen. Nach einstündiger bzw. zweistündiger Unterbrechung des kontinuierlichen Desorptionsprozesses wird die Flüssigkeit zurückgegeben.

Der sprunghafte Anstieg der Freigabegeschwindigkeit (Abb. 42) deutet darauf hin, daß während der Unterbrechung im Korn eine Diffusion von Sorptivmolekülen von innen nach

Arzneistoff	Arznei- stoffgeh. im Sorbat (μmol)	Desorptions- flüssigkeit (100 ml)	Im Gleichgewicht freigesetzte Arzneistoffmenge (μmol)
Codein	50	Acetat-Puffer pH 4	49,5 $\triangleq$ 99%
	50	Sörensen-P. pH 7,4	45 $\triangleq$ 90%
	50	Sörensen-P. pH 9,2	42,5 $\triangleq$ 85%
Tetradecyl- pyridinium- chlorid	40	Wasser pH 5-6	36 $\triangleq$ 90%
	40	Äthanol 40%	40 $\triangleq$ 100%
Natrium- dodecylben- zolsulfonat	150	Wasser pH 6-7	150 $\triangleq$ 100%
	150	Äthanol 40%	150 $\triangleq$ 100%

Tab. 11: Arzneistoffgehalt und Desorptionsgleichgewichte einiger Freigabeansätze

außen hin stattfindet, welche dann in Gegenwart der Desorptionsflüssigkeit rasch freigegeben werden.

3.2 Diskontinuierliche Bestimmung nach Filtration

Bei den Versuchen mit kolloidaler Kieselsäure ist eine kontinuierliche Bestimmung der Freigabekinetik nicht durchführbar, da ein Abtrennen der kolloidalen Teilchen durch die G_2 -Fritte nicht möglich ist. Daher erfolgt die Abtrennung jeweils mit einer Membranfilterspritze, die Bestimmungen zur Freigabe in Abhängigkeit von der Zeit werden einzeln durchgeführt.

Durchführung:

200 mg Sorbat (Arzneistoffgehalt ca. 20 mg) zum Zeitpunkt t_0 in 500 ml Wasser ($20^\circ\text{C} \pm 0,1^\circ\text{C}$) einbringen. In bestimmten Zeitabständen jeweils 20 ml mit der Filterspritze entnehmen und durch das Membranfilter drücken.

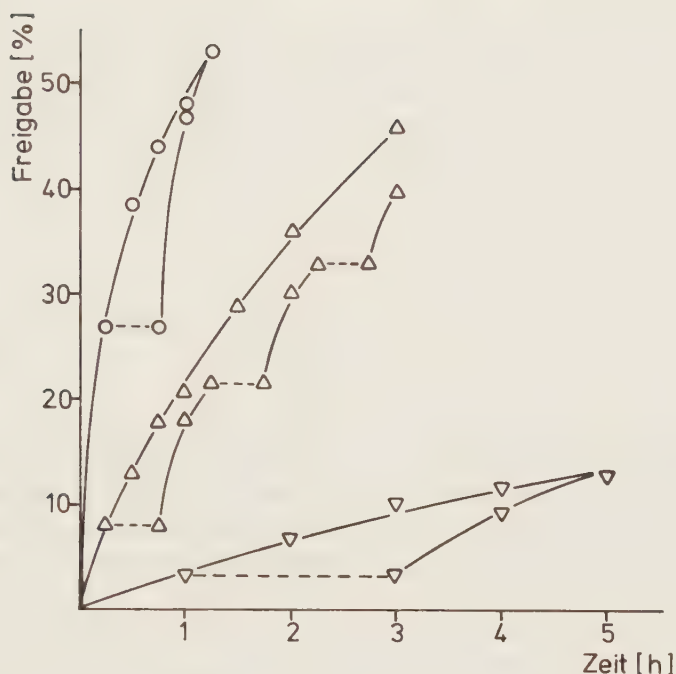


Abb. 42: "Unterbrechertest" für die Desorption

	Kieselgel	Teilchengröße
—▽—	TDPC*) aus R 68	(200-315 µm)
—△—	Codein aus R 68	(315-400 µm)
—○—	Codein aus R 68	(400-500 µm)
-----	Unterbrechungsphase	

*) Tetradecylpyridiniumchlorid

Da eine erhebliche Sorption des Arzneistoffs am Membranfilter erfolgt, ergeben sich erst nach jeweils 15 ml Verlust konstante Werte der Arzneistoff-Freigabe, d.h. man muß für jeden Meßpunkt 20 ml abfiltrieren und die letzten 5 ml zur Messung einsetzen (Gehaltsbestimmung photometrisch). Der Endwert der Freigabe kann nach Abzentrifugieren des Ansatzes (siehe S.81) bestimmt werden.

3.3 Half Change-Test (76)

Sorbens:

Kieselgel R 68 (Teilchengröße 200-315 μm , modifiziert mit einer quartären Stickstoffgruppe)
Austauschkapazität $0,1 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$

Einlagerung:

2,0 g Sorbens
100 ml Benzoesäure ($c = 25 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) in Wasser, pH 6
(eingestellt mit 0,1 n Natronlauge)

Freigabe:

Die genau abgewogene Menge an Sorbat (Arzneistoffgehalt $50 \mu\text{mol}$) in 100 ml saure Pufferlösung*) (pH 1,2) entsprechend Magensaft geben; nach 1 Stunde 50 ml entnehmen und mit alkalischer Pufferlösung**) (pH 7,5) entsprechend Darmsaft auf das ursprüngliche Volumen (100 ml) auffüllen. Diese Maßnahmen werden während eines Zeitraums von 8 Stunden fortgesetzt. Der Versuch wird bei 37°C durchgeführt.

Durch die Bestimmung des Arzneistoffgehalts in den einzelnen Entnahmen kann die nach den jeweiligen Zeitabständen freigesetzte Arzneistoffmenge errechnet werden (74).

4. Bestimmung der Aktivierungsenergie

Durchführung:

Die Freigabeuntersuchungen bei erhöhter Temperatur wurden in der auf S.89 beschriebenen Freigabeapparatur durchgeführt. Die Einstellung der Temperaturen erfolgte mit einem Umlaufthermostaten (Genauigkeit $\pm 0,2^\circ\text{C}$).

*) NaCl 2,0 g
 n-HCl 80,0 ml
 H_2O ad 1000,0 ml

**) Na_2HPO_4 siccum 8,05 g
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 1,56 g
 H_2O ad 1000,0 ml

Auswertung:

Berechnung der Diffusionskoeffizienten (54):

Der experimentelle Diffusionskoeffizient D_e wird nach

$$D_e = 0,308 \frac{r^2}{\pi^2 t_{1/2}}$$

r = Teilchenradius

$t_{1/2}$ = Halbwertszeit der Freigabe

berechnet (Tab. 12a, 12b).

Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten:

Die Geschwindigkeitskonstanten 1.Ordnung werden aus den Wertepaaren für Zeit und freigesetzte Menge nach einem Kurvennäherungsverfahren (73) mittels Tischrechner TEK 31 berechnet (Tab. 12a, 12b).

IV. Quantitative Bestimmung der Arzneistoffe

1. UV-Spektralphotometrie

Bestimmung:

Arzneistoffe der Tab. 13

Gerät: Spektralphotometer der Fa. ZEISS, Oberkochen, Gerätekombination M4Q und PMQ II, Quarzküvetten Schichtdicke 0,2; 0,5 und 1,0 cm

Durchführung:

Messung der Extinktionen in den Sorptionsmaxima der Arzneistoffspektren. *)

Bei Codein in Tetrachlorkohlenstoff im Wendepunkt der UV-Spektralkurve (vgl.S.59)

*) Die Gültigkeit des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes im jeweiligen Konzentrationsbereich wurde stets überprüft.

T (K)	$T^{-1} (K^{-1})$	$r^2 (cm^2)$	$t_{0,5} (s)$	$D (cm^2 s^{-1})$	log D
293	$3,41 \cdot 10^{-3}$	$3,24 \cdot 10^{-4}$	13 500	$7,48 \cdot 10^{-10}$	-9,12
303	$3,3 \cdot 10^{-3}$	"	9 480	$1,06 \cdot 10^{-9}$	-8,97
310	$3,22 \cdot 10^{-3}$	"	6 000	$1,68 \cdot 10^{-9}$	-8,77
329	$3,04 \cdot 10^{-3}$	"	4 500	$2,24 \cdot 10^{-9}$	-8,65
343	$2,91 \cdot 10^{-3}$	"	2 700	$3,74 \cdot 10^{-9}$	-8,43
353	$2,83 \cdot 10^{-3}$	"	1 500	$6,74 \cdot 10^{-9}$	-8,17
B		$-1,513 \cdot 10^3$			
Korrelation		0,982			
R ($J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$)		8,314	$E = B \cdot R \cdot 2,303 = 28,98 (kJ mol^{-1})$ =====		

Tab. 12a: Berechnung der Aktivierungsenergie der Desorption von Codein (wäßriges Milieu) nach TIMOFEJEV

T (K)	$T^{-1} (K^{-1})$	$-K (s^{-1})$	Korrelation	log K
293	$3,41 \cdot 10^{-3}$	$3,98 \cdot 10^{-5}$	0,990	-4,4
303	$3,3 \cdot 10^{-3}$	$7,24 \cdot 10^{-5}$	0,999	-4,14
310	$3,22 \cdot 10^{-3}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,995	-4,0
329	$3,04 \cdot 10^{-3}$	$1,48 \cdot 10^{-4}$	0,999	-3,83
343	$2,91 \cdot 10^{-3}$	$2,34 \cdot 10^{-4}$	0,996	-3,63
353	$2,83 \cdot 10^{-3}$	$5,62 \cdot 10^{-4}$	0,996	-3,25
B'		$-1,612 \cdot 10^3$		
Korrelation		0,983		
R ($J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$)		8,314	$E = B' \cdot R \cdot 2,303 = 30,87 (kJ mol^{-1})$ =====	

Tab. 12b: Berechnung der Aktivierungsenergie der Desorption von Codein (wäßriges Milieu) nach ARRHENIUS

Arzneistoff	Lösungsmittel	$\lambda_{\text{Max}}(\text{nm})$	$\epsilon \left(\frac{\text{Liter}}{\text{mol} \cdot \text{cm}} \right)$
Codein	• HCl in H ₂ O	284,5	1 590
	Base in H ₂ O	284,5	1 460
	Sörensen-Phosphat-puffer pH 7,4	284,5	1 600
	Chloroform	286	1 560
	Tetrachlorkohlenstoff	286	2 165
Benzocain	H ₂ O	284	17 500
	Tetrachlorkohlenstoff	284	16 665
Benzoessäure	H ₂ O pH 3	224	9 250
	H ₂ O pH 8	224	8 400
	Tetrachlorkohlenstoff	276	1 155
Phenobarbital	H ₂ O	235	2 145
	Chloroform	235	2 290
Griseofulvin	H ₂ O	293	25 000
	Tetrachlorkohlenstoff	293	17 860
Amitriptylin	H ₂ O	240	13 890
Tetradecylpyridiniumchlorid und Homologe von C ₁₀ - C ₁₈	H ₂ O	259	4 570
	Äthanol	259	4 685
	Chloroform	261	4 165
Butylpyridiniumchlorid	Chloroform	261	4 585
Na-dodecylbenzolsulfonat	H ₂ O und Äthanol 40%	261	500
	Tetrachlorkohlenstoff	261	390

Tab. 13: Maxima und molare Extinktionskoeffizienten der spektral-photometrisch bestimmten Substanzen

Zur Direktbestimmung des Codeingehalts in Sorbaten wurde ein spezielles Verfahren angewendet: Eine genau abgewogene Menge an Sorbat wird in einem bestimmten Volumen 1 n Natronlauge 12 Stunden lang geschüttelt. Durch Auflösung des Kiesel säuregerüsts entsteht eine klare Lösung, die freie Codeinbase kann photometrisch bei 280 nm (Verschiebung des Maximums im stark Alkalischen) bestimmt werden. Eine Störung durch die gelösten Silikate liegt nicht vor. Die chemische Veränderung von Codein in 1 n Natronlauge ist nach 12 Stunden noch sehr gering und kann durch eine reine Codeinlösung gleichen pH-Werts korrigiert werden.

2. Zweiphasentitration

Bestimmung:

Kationische und anionische Tenside
Amitriptylin

Maßlösung:

$5 \cdot 10^{-3}$ molare Natriumlaurylsulfat- bzw.
 $5 \cdot 10^{-3}$ molare Tetradecylpyridiniumchlorid-Lösung

Indikator:

Dimethylgelb

Durchführung:

Nach CARKHUFF-BOYD (93) in folgender Modifizierung:
Analysenlösung + 20 ml Chloroform + 5 ml 3 n Schwefelsäure;
mit Wasser auf 70 ml auffüllen; Vorlage an Analysenlösung so wählen, daß von der Maßlösung zwischen 3 und 10 ml verbraucht werden.

3. Konduktometrie

Bestimmung:

Chloridionen

Meßgerät:

Leitfähigkeitsmeßgerät L 21/ACP mit Elektrode L 201/21
(Fa. PUSL, München), Magnetrührer

Maßlösung:

0,01 n Silberacetatlösung

Durchführung:

Aliquoten Anteil der Analysenlösung mit Wasser auf 45 ml verdünnen, unter Rühren jeweils 0,5 ml Maßlösung zutropfen lassen und Skalenwerte auf Millimeterpapier eintragen. Das Absinken und nach Erreichen eines Minimums wieder Ansteigen der Leitfähigkeitskurve verläuft linear, der Schnittpunkt der Geraden ergibt den Verbrauch an Maßlösung und damit den Gehalt an Chloridionen.

V. Spektroskopische Untersuchungen von Arzneistoffsorbat

1. UV-Spektroskopie

Sorbat:

Codein an Aerosil 200

Lösungsmittel:

Tetrachlorkohlenstoff zur Spektroskopie "Uvasol"
Fa.MERCK, Darmstadt

Meßgerät:

Spektralphotometer DMR 10, Fa.ZEISS, Oberkochen

Durchführung:

Eine 10%ige Suspension von Aerosil 200 in einer Lösung von Codein in Tetrachlorkohlenstoff ($5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$) in einer Quarzküvette ($d = 0,5 \text{ cm}$) bei 286 nm messen. Der Streuanteil wird durch eine entsprechende Aerosilsuspension in der Vergleichsküvette kompensiert.

2. IR-Spektroskopie

Sorbate:

Natriumdodecylbenzolsulfonat an Aerosil 200

Griseofulvin an Aerosil 380

Lösungsmittel:

Tetrachlorkohlenstoff zur Spektroskopie "Uvasol",

Fa.MERCK, Darmstadt

Meßgerät:

Spektralphotometer IR 7, Fa.BECKMAN, München

Durchführung für Griseofulvin:

Das in einer Vakuum-Apparatur (10^{-5} Torr; 50°C) 6 Stunden getrocknete Griseofulvin-Sorbat wird in einer speziellen Apparatur (94) ohne Luftzutritt in Tetrachlorkohlenstoff suspendiert.*) Die 5%ige Dispersion wird mit einer Rekordspritze in die Küvetten gefüllt und am IR 7 gemessen.

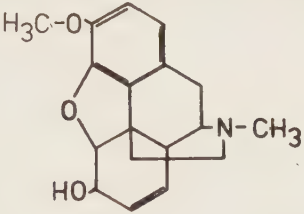
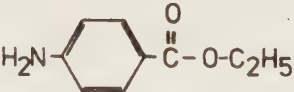
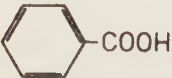
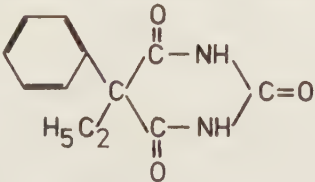
Durchführung für Natriumdodecylbenzolsulfonat:

0,5 g Aerosil 200 (ausgeheizt in einem Tiegelofen) werden unter Stickstoff mit einer Lösung von Natriumdodecylbenzolsulfonat in Tetrachlorkohlenstoff (5 mmol) versetzt und gut durchgeschüttelt. Diese Dispersion wird mit einer Rekordspritze in die Küvetten gefüllt und am IR 7 gemessen.

*) Diese Maßnahme ist auf Grund der schlechten Löslichkeit des Griseofulvins in Tetrachlorkohlenstoff erforderlich.

D. ANHANG

Tab. 1: Als Sorptive in die Untersuchungen einbezogene Arzneistoffe

Arzneistoff	Formel	MG	pK _s	Lit.
kationische Arzneistoffe				
Codein		299,57 (Base)* 371,86 (·HCl ·2 H ₂ O)	7,97	(95)
Benzocain		165,19	2,5	(95)
anionische Arzneistoffe				
Benzoessäure		122,12	4,15	(95)
Phenobarbital		232,2	7,5	(95)

*) Entwässerung der Base im Vakuum (10^{-4} Torr) über Phosphor-
pentoxid

Arzneistoff	Formel	MG	pK _s	Lit.
nichtionischer Arzneistoff				
Griseofulvin		352,78		
kationische Mizellbildner				
Amitriptylin		313,87	9,2	(96)
Alkylpyridiniumchloride				
Butyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃	189,7		
Decyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₈ -CH ₃	273,86		
Dodecyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	301,91		
Tetradecyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₂ -CH ₃	329,97		
Hexadecyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	358,02		
Octadecyl-	R = CH ₂ -(CH ₂) ₁₆ -CH ₃	386,08		
anionischer Mizellbildner				
Na-dodecylbenzolsulfonat		348,48		

Tab.2: Zusammenstellung der Sättigungssorptionswerte einiger Arzneistoffe an verschiedenen Kieselgelen

Sorbens	Arzneistoff	Sorptions- milieu	Sorbiert ($\mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$)
R 38 100-200 μm 200-315 " 315-400 " 400-500 "	Tetradecyl- pyridinium- chlorid	0,1 n NaNO_3	2,15
			2,25
			2,35
			2,4
R 45 100-200 " 200-315 " 315-400 " 400-500 "			2,8
			3,0
			3,25
			3,35
R 68 100-200 " 200-315 " 315-400 " 400-500 "			1,8
			3,85
			4,15
			4,55
A 30			0,5
A 60			2,4
A 100			4,5
Aerosil 200			5,5
R 38 100-200 μm R 45 " R 68 "	Tetradecyl- pyridinium- chlorid	Sörensen- Phosphat- Puffer pH 7,4	1,95
			1,95
			0,85
C 2			0,85
C 6			3,05
C 8			2,35
A 30			1,4
A 60			2,2
A 100			3,7
Aerosil 200			4,4
A 30 A 60 A 100 Aerosil 200	Tetradecyl- pyridinium- chlorid	Wasser pH 4-5	0,4
			0,8
			1,15
			0,8

Sorbens	Arzneistoff	Sorptions- milieu	Sorbiert ($\mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$)
R 38 100-200 μm 400-500 "	Tetradecyl- pyridinium- chlorid	Chloroform	1,15
R 45 100-200 " 400-500 "			1,3
R 68 100-200 " 400-500 "			1,3
			1,5
R 68 100-200 " 400-500 "			1,25
			2,2
C 2			0,6
C 6			1,65
C 8			1,8
A 30			1,0
A 60			1,55
A 100			2,0
Aerosil 200			1,35
R 38 100-200 μm R 45 " R 68 "	Butyl- pyridinium- chlorid	Chloroform	1,35
			1,65
			1,60
C 2			1,3
C 6			1,85
C 8			2,05
A 30			1,75
A 60			1,80
A 100			2,10
Aerosil 200			1,60
R 38 100-200 μm R 45 " R 68 "	Decylpyridi- niumchlorid	Chloroform	1,25
			1,4
			1,55
C 2			0,85
C 6			1,65
R 38 100-200 μm R 45 " R 68 "	Octadecyl- pyridinium- chlorid	Chloroform	1,1
			1,25
			1,25
C 2			0,45
C 6			1,60

Sorbens	Arzneistoff	Sorptions- milieu	Sorbiert ($\mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$)
R 38 100-200 μm 400-500 " R 45 100-200 " 400-500 " R 68 100-200 " 200-315 " 315-400 " 400-500 " C 2 C 6 C 8 A 30 A 60 A 100	Codein	Wasser pH 9,5	1,40 1,85 1,55 1,70 1,65 2,50 2,75 2,75 0,95 1,50 1,70 1,5 1,6 1,7
R 38 100-200 μm 400-500 " R 45 100-200 " 400-500 " R 68 100-200 " 400-500 " C 2 C 6 C 8 A 30 A 60 A 100 Aerosil 200	Codein	Tetrachlor- kohlenstoff	1,65 0,55 0,25 0,75 1,8 3,25 0,0035 1,95 2,0 0,15 1,85 2,5 2,35
A 30 A 60 A 100 Aerosil 200	Codein	Chloroform	0,6 0,9 1,1 1,3

Sorbens	Arzneistoff	Sorptions- milieu	Sorbiert ($\mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2}$)
R 38 100-200 μm 200-315 " 315-400 " 400-500 " R 45 100-500 " R 68 100-200 " 200-315 " 315-400 " 400-500 " A 30 A 60 A 100 Aerosil 200	Natrium- dodecylbenzol- sulfonat	Tetrachlor- kohlenstoff	0,65 0,2 0,1 0,02 0,005 0,15 0,1 0,15 0,4 0,9 1,85 3,05 3,4
R 38 100-200 μm 400-500 " R 45 100-200 " 400-500 " R 68 100-200 " 400-500 " C 2 C 6 C 8 A 30 A 60 A 100 Aerosil 200	Natrium- dodecylbenzol- sulfonat	Chloroform	0,5 0,8 0,75 0,85 0,75 1,35 0,25 1,2 1,25 0,45 1,05 1,5 1,15

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird das Sorptions- und Desorptionsverhalten verschiedener poröser Kieselsäuren gegenüber arzneilich verwendeten Verbindungen untersucht. Das Sorptionsverhalten steht im Zusammenhang mit der Gerüststruktur der Sorbentien und dem physikalisch-chemischen Verhalten der Sorptivmoleküle. Im einzelnen ergeben sich nachfolgende Gesetzmäßigkeiten:

1. Alle Milieubedingungen, welche die Sorption von Arzneistoffen im Falle der unporösen Kieselsäure Aerosil beeinflussen (pH-Wert, Elektrolytkonzentration, Lösungsmittel), spielen auch bei porösen Kieselsäuren eine entscheidende Rolle.
2. Arzneistoffe, welche zur Herstellung von Sorbaten in wäßrigem Milieu keine ausreichende Bindung an die Kieselgeloberflächen zeigen, können aus geeigneten organischen Flüssigkeiten eingelagert werden. Für Benzoesäure und Benzocain wurden dabei für Sorptionswärmen Werte von 12,8 bzw. 17,2 kJ·mol⁻¹ aus dem Isothermenverlauf berechnet, wenn die Einlagerung aus Tetrachlorkohlenstoff erfolgt.
3. Bei Kieselgelen mit Porengrößen von 30 Å oder kleiner kann gegenüber größeren Arzneistoffmolekülen ein deutlicher Porenausschlußeffect beobachtet werden. So wird von keinem der untersuchten Arzneistoffe im Falle der kleinporigen Kieselgele A 30 und C 2 auch nur annähernd die zur Verfügung stehende Oberfläche belegt, wie das bei größerporigen Sorbentien der Fall ist.
4. Die Zeit bis zur Einstellung der Sorptionsgleichgewichte wird durch Ladung, Größe und Aggregationsverhalten der Moleküle sowie durch die Hohlraumstruktur der Kieselsäuren bestimmt. Bei Verkleinerung der Porengrößen sowie bei Aggregation der Arzneistoffe nimmt sie stark zu.

5. IR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß Griseofulvin im unpolaren Dispersionsmittel über Wasserstoffbrücken an die Kieselsäureoberfläche gebunden wird. Im Falle des Natriumdodecylbenzolsulfonats können keine Wasserstoffbrücken nachgewiesen werden. Die Bindung erfolgt wahrscheinlich elektrostatisch über die polaren Gruppen der Ionenpaare.
6. Bei der Desorption aus den Kieselgelen bei "sink"-Bedingungen sind die Arzneistoffe praktisch vollständig verfügbar.
7. Die Geschwindigkeit der Freigabe ist von den gleichen Faktoren abhängig wie die der Einlagerung. Sie kann durch Variation der Strukturparameter, wie Porengröße und Korngröße, in einem weiten Bereich gesteuert werden. Damit ist eine Optimierung der Freigabe unter Berücksichtigung der entsprechenden Parameter im Hinblick auf eine Verwendung der porösen Kieselsäuren als Wirkstoffdepot möglich.
8. Entscheidenden Einfluß auf den Freigabeverlauf hat das Aggregationsverhalten von Arzneistoffen. Es führt zu einer drastischen Verzögerung der Wirkstoffliberation im Vergleich zu entsprechenden Monomeren. Wird die Aggregation verhindert - dies ist der Fall in 40%igem Äthanol bei anionischen und kationischen Tensiden - dann wird die Freigabe erheblich beschleunigt und liegt im Bereich von Monomeren entsprechender Größe.

Durch Verlängerung der Alkylkette von C 10 bis C 16 bei Alkylpyridinium-Homologen nimmt die Halbwertszeit der Freigabe logarithmisch zu und steht somit eng in Beziehung mit der Aggregation dieser Verbindungen.
9. Kieselgele unterschiedlicher Herkunft zeigen trotz gleicher oder ähnlicher Strukturparameter abweichende Sorptionsergebnisse. Diese Widersprüche werden durch eine spezifische Verteilung der Porengrößen im Korn erklärt.

10. Nicht poröse oder großporige Kieselgele können durch eine spontane Freigabe die Lösungsgeschwindigkeit schwer löslicher Arzneistoffe beträchtlich erhöhen. Dabei kann es zu einer Übersättigung der Lösung kommen. Röntgenographische Untersuchungen beweisen den amorphen Zustand der Sorbate.
11. Eine Beeinflussung des Sorptions- und Desorptionsverhaltens ist ferner durch Modifizierung der Sorbensoberfläche möglich. Durch Einführung von 1,2-Dioxiäthylmethyl-Gruppen bzw. quartärer Stickstoffgruppen läßt sich Sorption und Desorption gezielt verändern.
12. Die Aktivierungsenergie der Desorption beträgt für Codein ca. $30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und übertrifft die isostere Sorptionswärme ($13 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) um mehr als das Doppelte. Der beträchtliche Unterschied zwischen Aktivierungsenergie der Desorption und der isosteren Sorptionswärme wird durch die starke sterische Behinderung des Stofftransportes innerhalb des Porengerüsts erklärt.

Im Falle der Alkylpyridinium-Homologen steigen die Aktivierungsenergien mit Verlängerung der Alkylkette (C 10 bis C 16) von etwa $30 - 50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ annähernd linear (ca. $3,5 \text{ kJ}$ pro CH_2 -Gruppe) an. Neben den sterischen Effekten dürfte hierbei die Aggregationsenergie (ca. $2,7 \text{ kJ}$ pro CH_2 -Gruppe) der Tenside eine Rolle spielen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) MÜNZEL, K.; Fortschr.Arzneimittelforsch. 10, 203 (1966)
- (2) SPEISER, P.; Dtsch.Apoth.Ztg. 113, 1407 (1973)
- (3) SCHIEFER, G.; Dissertation Universität Frankfurt 1970
- (4) HIGUCHI, W.I.; J.Pharm.Sci. 56, 315 (1967)
- (5) BOEHM, H.P.; Angew.Chem. 78, 617 (1966)
- (6) BOEHM, H.P.; Kolloid Z.u.Z.Polymere 227, 17 (1968)
- (7) BOEHM, H.P.; Chem.Ing.Techn. 46, 716 (1974)
- (8) ILER, R.K.; Surface Colloid Sci. 6, 1 (1973)
- (9) PERI, J.B., HENSLEY; J.Phys.Chem. 72, 2926 (1968)
- (10) ARMISTEAD, C.G., TYLER A.J., HAMBLETON F.H., MITCHELL S.A.,
HOCKEY J.A.; J.Phys.Chem. 73, 3947 (1969)
- (11) UNGER, K.; Angew.Chem. 84, 331 (1972)
- (12) HALPAAP, H.; J.Chromatog. 78, 63 (1973)
- (13) NAIDU, S.R., TIWARI R.N., GANGULI N.C., SEN S.P.;
Technology 2, 130 (1972)
- (14) FERCH, H.; Pharm.Ind. 32, 478 (1970)
- (15) RUPPRECHT, H.; Mitt.Dtsch.Pharmaz.Ges. 40, 3 (1970)
- (16) BIEN, E.; Pharmazie 26, 577 (1971)
- (17) DE VRIES, A.J.V., LE PAGE M., BEAN R., GUILLEMIN C.L.;
Analytical Chemistry 39, 935 (1967)
- (18) ILER, R.K.; Cornell University Press, Ithaca (1965)
- (19) KOHLSCHÜTTER, H.W.; Kolloid Z.u.Z.Polymere 243, 148 (1971)
- (20) UNGER, K., Schick-Kalb J., Krebs K.F.; J.Chromatog. 83, 5
(1973)
- (21) GUELLEMIN, C.L., LE PAGE M., DE VRIES A.J.; J.Chromatog. 2,
470 (1971)
- (22) JOHNSON, P., WHATELEY T.L.; J.Colloid a.Interface Sci. 37,
557 (1971)
- (23) WEETALL H.H.; Biochim.Biophys.Acta 212, 1 (1970)
- (24) HOG-GWAN, Kwee; Offenlegungsschrift 2030501 (1971)

- (25) UNGER, K.; persönliche Mitteilung (1973)
- (26) GREGG, S.J.; Academic Press, New York 1967
- (27) GURWITSCH, L.; J.Phys.Chem.Soc. 47, 805 (1915)
- (28) SCHOLTAN, J.J.F.; Academic Press, New York, S.225 (1967)
- (29) KAMAKIN, N.M.; "Methoden zur Strukturuntersuchung an hoch-dispersen und porösen Stoffen", Akademieverlag Berlin (1961)
- (30) HAIR, M.L., HERTL W.; J.Phys.Chem. 74, 91 (1970)
- (31) ALLEN, L.H., MATIJEVIC E.; J.Colloid Interface Sci. 31 287 (1969); ebenda 33, 420 (1970); ebenda 35, 66 (1971)
- (32) FRIPIAT, J.J.; J.Phys.Chem. 66, 800 (1962)
- (33) ZHURAVLEV, L.T.; Zh.Fiz.Khim 39, 236 (1965)
- (34) UNGER, K., GALLEI E.; Kolloid Z.u.Z.Polymere 237, 358 (1970)
- (35) HOCKEY, J.A., PETHICA B.A.; Trans.Faraday Soc.57, 2247 (1961)
- (36) ULLMANN, E., THOMA K., RUPPRECHT H.; Arch.Pharmaz. 301, 357 (1968)
- (37) RUPPRECHT, H.; Kolloid Z.u.Z.Polymere 249, 1127 (1971)
- (38) THOMA, K.; ULLMANN E., WOLFERSEDER E.; Arch.Pharmaz.299, 1020 (1966)
- (39) OVERBEEK, J.T.G.; Surface Coatings Rel.Paper a.Wood, Symp.Syracuse New York 157 (1967)
- (40) SHAW, D.J.; "Introduction to Colloid and surface Chemistry" London 1966
- (41) SHINODA, K., NAKAGAWA T., TANUSHI B.J., ISEMURA T.; Colloidal Surfactants, New York, London 1963
- (42) SCHMIDT, P., SUCKER H.; Z.analyt.Chem.251, 384 (1970)
- (43) BIJSTERBOSCH, B.H.; J.Colloid & Interface Sci.47 (1974)
- (44) RUPPRECHT, H., BIEDERMANN M.; Pharm.Ind. 35, 353 (1973)
- (45) RUPPRECHT, H.; J.Pharm.Sci. 61, 700 (1972)
- (46) RUPPRECHT, H., KINDL G.; Arch.Pharm., im Druck
- (47) BLACKMAN, L.C.F., HARROP R.; J.appl.Chem. 18, 43 (1968)

- (48) JEZIOROWSKI, H., KNÜZINGER H., MEYE W., MÜLLER H.D.;
J.C.S. Trans.Faraday Soc. I 69, 1744 (1973)
- (49) SCHWUGER, M.J.; Fette, Seifen, Anstrichmittel 72, 25
(1970)
- (50) CRISP, D.J.; Colloid Sci. 11, 356 (1956)
- (51) LIPPOLD, B.C.; "Einführung in die Biopharmazie", Dtsch.
Apoth.-Verlag Stuttgart (1974)
- (52) EVERETT, D.H. in E.A.FLOOD: The Solid-Gas Interface;
M.Dekker, New York 1967, Bd.2, S.1055
- (53) SCHWUGER, M.J.; Chem.Ing.Techn. 42, 433 (1970)
- (54) TIMOFEJEV, D.P.; "Adsorptionskinetik", VEB Deutscher
Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1967
- (55) KAPILA, S., AUE W.A., AUGL J.; J.Chromatog. 87, 35 (1973)
- (56) DANIELS, F.; ALBERTY R.A.; "Physical Chemistry", New York,
London, Sydney (1966)
- (57) JAACOBI, M., BEN-NAIM A.; J.Phys.Chem. 78, 175 (1974)
- (58) LARSEN, J.W., TEPLEY L.B.; J.Colloid Sci. 49, 113 (1974)
- (59) McBAIN, M.E.L., HUTCHINSON E.; "Solubilization and Related
Phenomena", New York 1955
- (60) SUBBA RAO, K., DAS B.; J.Colloid a.Interface Sci.32, 24 (1970)
- (61) SCHWUGER, M.J.; "Adsorption ionogener Tenside an porösen,
hydrophoben Festkörpern", Düsseldorf 1969
- (62) RUPPRECHT, H., ULLMANN E., THOMA K.; Fortschr.Kolloide u.
Polymere 55, 45 (1971)
- (63) RUPPRECHT, H., LAGALY G., STANISLAUS F.; Colloid a.Polymer
Sci., im Druck
- (64) BARROW, G.M.; "Physikalische Chemie", Bohmann-Vieweg, Hei-
delberg, Wien, Braunschweig, Vol.3, 322 (1972)
- (65) RUPPRECHT, H., KINDL G.; Arch.Pharmaz., im Druck
- (66) KOLLMANN, P.A., ALLEN L.C.; Chem.Rev. 72, 283 (1973)
- (67) SCHUSTER P.; Z.Chem. 13, 41 (1973)

- (68) LUCK, W.A.P.; "The Angle of Hydrogen Bond Interaction"
(in press)
- (69) DUKHIN, S.S.; Surface and Colloid Sciences Edit.:
E.MATIJEVIC, J.Wiley & Sons, New York, London, Sydney,
Toronto, Vol.7, p.24 ff (1974)
- (70) BOCKRIS, J.O.M., DEVANATHAN M.A.V., MÜLLER K.; Prog.-Roy.
Soc.A. 274 (1963)
- (71) RUPPRECHT, H., LIEBL H.; Arch.Pharmaz., im Druck
- (72) CRANK, J.; "The Mathematics of Diffusion", Oxford 1967
- (73) CROW, E.L., DAVIS F.A., MAXFIELD M.W.; "Statistics
Manual", Dover Publications, New York 1960
- (74) RITSCHEL, W.A.; "Angewandte Biopharmazie", Wissenschaftl.
Verlagsges.mbH Stuttgart 1973
- (75) LIPPOLD, B.H.; Dissertation Universität München 1973
- (76) MÜNZEL, K.; Arch.Pharmaz. 293, 766 (1960)
- (77) MONKHOUSE, D.C., LACH J.L.; J.Pharm.Sci. 61, 1430 (1972)
- (78) LIPPOLD, B.C., LÜTSCHG R.; Pharmazie 29, 66 (1974)
- (79) HAUL, R., DÜMBGEN G.; Chem.-Ing.-Technik 32, 349 (1960)
- (80) HAUL, R., DÜMBGEN G.; Chem.-Ing.-Technik 35, 586 (1965)
- (81) JOYNER, L.G., BARETT E.P., SKOLD R.; J.Amer.Chem.Soc.73,
3155 (1951)
- (82) DUBININ, M.M.; Quart.Rev.(Chem.Soc.) 9, 101 (1965)
- (83) NOVOTNY, M., BEKTESH S.C., GROHMANN K.; J.Chromatog. 83,
25 (1973)
- (84) ORGANIKUM; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin
1968
- (85) BAUER, G.; Dissertation Universität München 1971
- (86) ULLMANNs Encyklopädie der technischen Chemie, 3.Auflage,
Bd.5, 411 (1969)
- (87) PONEC, KNOR, CERNY; "Adsorption on Solids", Butterworths
London 1974

- (88) DUGGER, D.L., STANTON J.H., IRBY B.N., McCONNELL B.L.,
CUNNINGS W.W., MAATMAN R.W.; J.Phys.Chem. 68, 757 (1964)
- (89) HERTZ, A.H., HELLING J.O.; J.Colloid a.Interface Sci.22,
391 (1966)
- (90) LEVY, G., HAYES B.; New England J.of Med. 262, 1053 (1960)
- (91) LANGENBUCHER, F.J.; Pharm.Sci. 58, 1265 (1969)
- (92) TINGSTAD, J.E., RIELEMAN S.; J.Pharm.Sci. 59, 692 (1970)
- (93) CARKHUFF, E.D., BOYD W.M.F.; J.Am.Pharm.Ass.43, 240 (1954)
- (94) LIEBL, H.; Dissertation Universität München 1973
- (95) Kommentar zum DAB VII, 1969
- (96) HOFFMANN-LA ROCHE, Grenzach, persönliche Mitteilung (1973)
- (97) RUPPRECHT, H.; Arch.Pharmaz. 305, 149 (1972)
- (98) ROLLER, P.S. ERVIN G.; J.Amer.Soc. 62, 468 (1940)

LEBENS LAUF

Max-Josef Biersack

geboren am 30.6.1944 in Wisselsdorf, Kreis Landau a.d.Isar als Sohn des Kaufmanns Josef Biersack und seiner Ehefrau Paula-Marie, geb. Herzog

Schulbildung

1950 - 1954 Volksschule in München
1954 - 1964 Realgymnasium in München

Reifeprüfung

22.7.1964 in München

Praktikantenzeit

1964 - 1966 Klosterapotheke in München

Pharmazeutisches Vorexamen

26.9.1966 in München

Studium an der Universität München

WS 1966/67 - WS 1967/68 Naturwissenschaften
SS 1968 - WS 1970/71 Pharmazie

Staatsexamen

7.5.1971 in München

Approbation

18.8.1974

Wissenschaftliche Arbeit

Oktober 1971 bis Dezember 1974 unter Anleitung von Frau Professorin Dr.E. Ullmann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

Berufliche Tätigkeit

seit 1.9.1971 Mitarbeiter eines Forschungsvorhabens (Leiter Dr.H.Rupprecht)

seit 15.3.1972 wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München;
Direktoren: Professor Dr.F.Eiden, Professor Dr.Th.Severin, Professor Dr. H.-D.Stachel



